

AUS DEM FORSCHUNGSZENTRUM
DER SCHERING AG BERLIN

**DIE WIRKUNG DES ORALEN ANTIDIABETICUMS
GLYMIDIN AUF DIE BLUTGLUKOSE- UND
INSULINKONZENTRATION IM PLASMA
IN ABHÄNGIGKEIT VON DER
GLYMIDIN-PLASMA-KONZENTRATION
UND VOM RESORPTIONSORT
MAGEN BZW. DUODENUM**

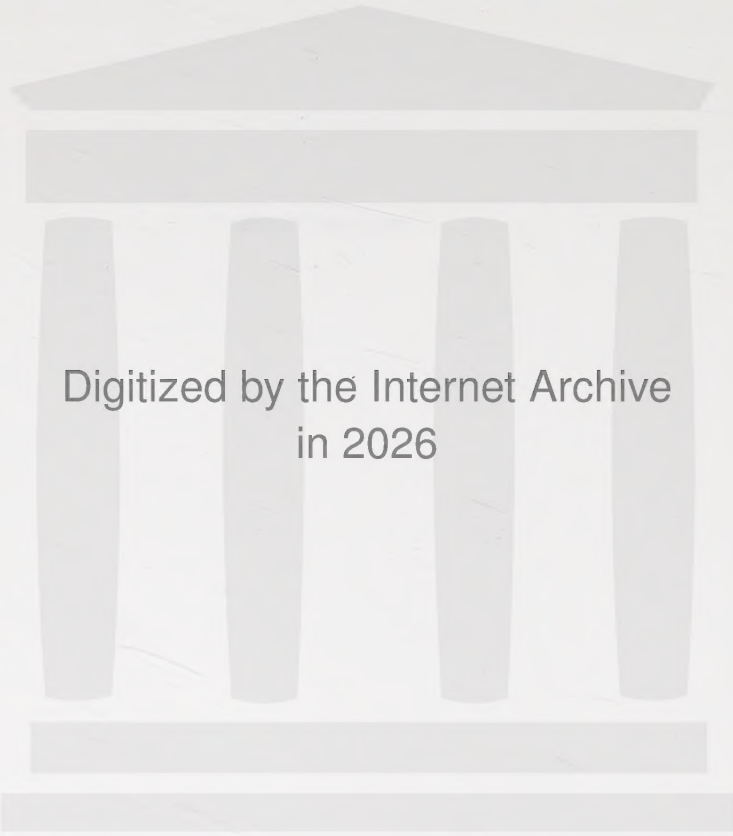
Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Peter Matthai
aus Dessau

Berlin 1971

1972

Meinem Vater



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550805_0028

AUS DEM FORSCHUNGSZENTRUM

DER SCHERING AG BERLIN

**DIE WIRKUNG DES ORALEN ANTIDIABETICUMS
GLYMIDIN AUF DIE BLUTGLUKOSE- UND
INSULINKONZENTRATION IM PLASMA
IN ABHÄNGIGKEIT VON DER
GLYMIDIN-PLASMA-KONZENTRATION
UND VOM RESORPTIONSORT
MAGEN BZW. DUODENUM**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Peter Matthai
aus Dessau

Berlin 1971

Referent: Priv.-Doz. Dr. Dr. E. Gerhards

Korreferent: Prof. Dipl.-Chem. Dr. med. F. v. Bruchhausen



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 21.1.1972

INHALTSVERZEICHNIS

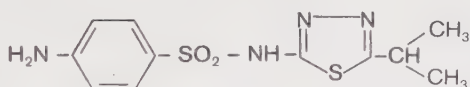
	S e i t e
A PROBLEMSTELLUNG	6
B EINLEITUNG	10
1.) Struktur des Glymidins und dessen in vivo Stoffwechsel	10
2.) Die Resorption von Pharmaca im Magen-Darm-Trakt	11
C METHODIK	29
1.) Verabreichte Substanz	29
2.) Versuchsverlauf	30
3.) Bestimmung von Glymidin und Insulin im Plasma	33
D ERGEBNISSE	36
1.) Abhängigkeit der Glukosekonzentration im Blut und der Insulin- Plasmakonzentration vom Glymidin- Plasmaspiegel bei gesunden Probanden und Altersdiabetikern.	36

2.) Die Resorption im Magen-Darm-Trakt gesunder Probanden nach Verabreichung von Tabletten mit Glymidin als Natrium-Salz bzw. als Säure.	46
3.) Die Resorption von Glymidin im Magen und im Duodenum gesunder Probanden nach Applikation als Natrium-Salz in wässriger Lösung mittels einer zwei- läufigen Magensonde und einer drei- läufigen Duodenalsonde (BARTELHEIMER- Sonde).	52
4.) Die Resorption von Glymidin im Magen und im Duodenum gesunder Probanden nach Applikation einer Kombination von Glymidin-Natrium (Tablette) und Glymidin als Säure in magensaftresistenter Kapsel.	66
E DISKUSSION	70
F ZUSAMMENFASSUNG	74
G LITERATUR	75

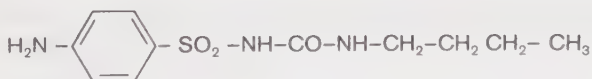
A PROBLEMSTELLUNG

Antidiabetica vom Sulfonylharnstofftyp werden als blutzuckersenkende Verbindungen seit etwa 15 Jahren klinisch zur Behandlung des Altersdiabetes eingesetzt. LOUBATIÈRES (1) zeigte bereits 1946 am Beispiel des IPTD (s.u.), daß die wesentliche Wirkung dieser Antidiabetica auf einer Freisetzung von Insulin in der β -Zelle beruht.

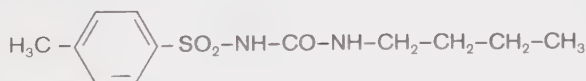
Abb. 1



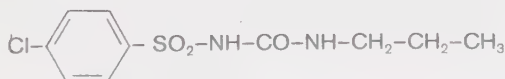
2-(p-Aminobenzolsulfonylamino) - 5-isopropyl-thiodiazol (IPTD)



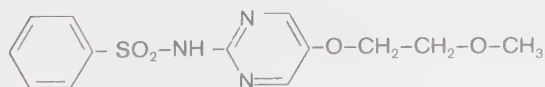
Carbutamid



Tolbutamid



Chlorpropamid



Glymidin

Nach den grundlegenden Untersuchungen von LOUBATIÈRES sind viele Verbindungen vom Sulfonylharnstofftyp synthetisiert worden, von denen jedoch nur eine relativ kleine Zahl zur klinischen Anwendung gelangte (2). Einige der heute klinisch eingesetzten Antidiabetica sind unter Einbeziehung des IPTD in Abb. 1 zusammengestellt. Diese Verbindungen sind durch die folgende für die β -cytotrope Wirkung essentielle Gruppierung charakterisiert (Abb. 2):

Abb. 2



Bereits die Versuche von LOUBATIÈRES haben gezeigt, daß die blutzuckersenkende Wirkung der Sulfonylharnstoffe an das Vorhandensein von funktionstüchtigen Pankreasinseln gebunden ist. Die blutzuckersenkende Wirkung der Sulfonylharnstoffe unterbleibt z.B. auch nach operativer Entfernung der Bauchspeicheldrüse oder nach Schädigung der β -Zellen durch Alloxan (3). Neuere Untersuchungen mit Pankreasschnitten, isolierten Inseln und perfundiertem Pankreas haben ergeben, daß die β -cytotropen Antidiabetica eine direkte Wirkung an der β -Zelle im Sinne einer Stimulation der Insulinsekretion ausüben(4,5,6).

Die Sulfonylharnstoffderivate lösen an den β -Zellenden gleichen Sekretionsprozeß aus wie die Glucose, die als physiologischer Reiz die Insulinsekretion steuert.

Im lichtmikroskopischen Bild zeigt sich, daß die β -Zellen der Inseln nach Sulfonylharnstoffen ebenso wie nach Glucosebelastung ihre charakteristische Granulierung verlieren können (3).

Unter der Sulfonylharnstoffbehandlung kann es u.a. zur Emiocytosis kommen, d.h. die Membransäckchen mit den Sekretionsgranula wandern zur Zellmembran, öffnen sich und leeren dort ihren Inhalt aus (17).

Aus diesen Befunden kann man schließen, daß die Konzentration der jeweiligen Verbindung am Wirkort - d.h., an der β -Zelle - eine wesentliche Größe ist.

Der Zusammenhang von Konzentration am Wirkort, Wirkungsstärke und Wirkungsdauer äußert sich bereits darin, daß man zwischen relativ lang- und kurzwirkenden Präparaten unterscheidet.

Die Verbindungen mit relativ langer Wirkungsdauer, wie z.B. das Chlorpropamid, sind durch eine lange Halbwertszeit (20 h und mehr) im Plasma charakterisiert.

Die Verbindungen mit einer relativ kurzen Wirkungsdauer, wie z.B. Tolbutamid und Glymidin, zeigen eine entsprechend kurze Halbwertszeit von ca. 4h.

Die Halbwertszeiten der genannten Verbindungen wurden nach intravenöser Verabreichung ermittelt. Sie werden weitgehend durch die Geschwindigkeit des Abbaus der Verbindungen im Stoffwechsel zu harngängigen Metaboliten bestimmt.

Die klinische Erfahrung zeigt, daß viele Altersdiabetiker bei oraler Verabreichung einer einmaligen morgendlichen Dosis sowohl mit lang- als auch mit kurzwirkenden Präparaten gut einstellbar sind (7).

Der große Unterschied der Halbwertszeiten dieser Verbindungen läßt diesen Befund zunächst überraschend erscheinen. Der klinische Befund legt die Annahme nahe, daß - vorausgesetzt, der Plasmaspiegel des Antidiabeticums ist der blutzuckersenkenden Wirkung korreliert - bei oraler

Verabreichung die Verweilzeit der wirksamen Verbindungen am Wirkort und die Wirkungsdauer verlängert sind. Diese bei oraler Verabreichung verlängerte Verweilzeit des Pharmacons am Wirkort wäre möglicherweise durch eine fraktionierte Resorption im Magen und im Darm mit unterschiedlicher Resorptionsgeschwindigkeit zu erklären. Durch Überlagerung dieser beiden Resorptionsvorgänge könnte eine verlangsamte Abnahme der Konzentration des Antidiabeticums im Plasma resultieren.

In der vorliegenden Arbeit sollten an Hand von Untersuchungen an Probanden folgende Fragen beantwortet werden:

- 1.) Ist die Wirkung des Glymidins bei gesunden Probanden und beim Altersdiabetiker direkt vom Plasmaspiegel des Antidiabeticums abhängig ?
- 2.) Ist die bei oraler Verabreichung gegenüber der bei i.v. Verabreichung verzögerte Konzentrationsabnahme des Glymidins im Plasma möglicherweise durch die Überlagerung von zwei Resorptionsvorgängen mit unterschiedlicher Resorptionsgeschwindigkeit an verschiedenen Resorptionsorten zu erklären ?

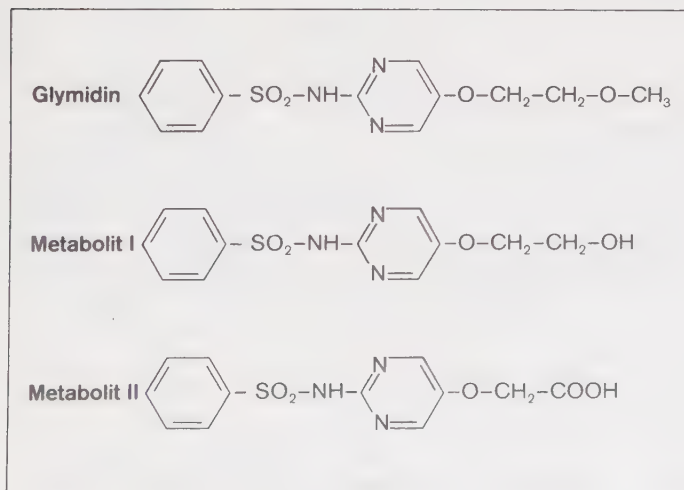
B EINLEITUNG

1.) Struktur des Glymidins und dessen in vivo Stoffwechsel

Das Glymidin (2-Benzolsulfonylamino -5(β-methoxy-äthoxy)-pyrimidin) wird in vivo durch Abspaltung der endständigen Methylgruppe in den primären Alkohol (2-Benzolsulfonylamino -5(β-hydroxy-äthoxy) -pyrimidin) = Metabolit I überführt.

Der Metabolit I wird zu der entsprechenden Carbonsäure (2-Benzolsulfonylamino -5(carboxy-methoxy) -pyrimidin) oxydiert = Metabolit II (8).

Abb. 3



Nach oraler Verabreichung von radioaktiv markiertem Glymidin besteht beim Menschen die Radioaktivität im Plasma zu ca. 80% aus unverändertem Glymidin. Die restliche Aktivität verteilt sich auf die Metaboliten I und II. Der Metabolit I zeigt etwa die gleiche blutzuckersenkende Wirkung wie die Ausgangsverbindung. Der Metabolit II ist unwirksam (9).

2.) Die Resorption von Pharmaca im Magen-Darm-Trakt

Als physiologische Faktoren, die die Resorption eines Pharmacons beeinflussen können, seien genannt:

- a) Die Kontraktilität des Magen-Darm-Traktes
- b) Die Durchblutung des Magen-Darm-Traktes
- c) Die Verdauungssekrete
- d) Der Inhalt des Magen-Darm-Traktes

Der Punkt a) - Kontraktilität - bedarf keiner näheren Erläuterung.

Zu Punkt b) sei gesagt, daß die alte Anschauung über eine vermehrte intestinale Durchblutung nach Nahrungsaufnahme in den letzten Jahren in Versuchen an Ratten, Hunden und Menschen bestätigt wurde (10).

Es ist interessant, daß die vermehrte Blutzufuhr beim Menschen nach Protein- und nicht nach Kohlehydratzufuhr auftritt (11).

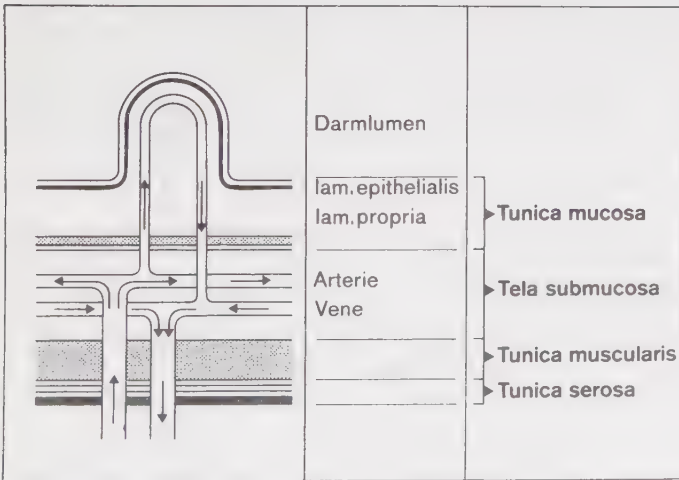
Die unter c) genannten Verdauungssekrete beeinflussen die Drogenresorption in mannigfaltiger Weise.

In erster Linie ist ihr pH-Wert im Lumen zu nennen, dessen entscheidende Bedeutung für die Drogenresorption noch ausführlicher besprochen wird.

Wenn man Drogenresorption aus dem Magen-Darm-Trakt sagt, dann ist die Überführung der betreffenden Substanz aus dem Lumen in den Kreislauf gemeint.

Auf diesem Weg dringt die Droge zuerst durch die Zellmembran in die Epithelzelle der Mucosa ein, verläßt - wiederum durch eine Membran - die Epithelzelle und gelangt durch die Basalmembran in die bindegewebige lamina propria mit ihren collagenen und elastischen Fasern, dem lymphoiden Gewebe, dem Meißner'schen Plexus sowie den Blut- und Lymphkapillaren (Abb. 4).

Abb. 4 nach D.H. SMYTH (10)



Die Droge diffundiert also in der lamina propria von der Basalmembran an die Kapillaren und gelangt normalerweise mit dem Blut in die Pfortader. Der Weg über die Pfortader ist für die meisten Drogen zwar der übliche, aber auch verhängnisvolle Weg, da ein wechselnder, oft hoher Anteil bei der Leberpassage metabolisiert und damit meistens inaktiviert wird. Bei Resorption über die Lymphe würde die Droge unter Umgehung der Leber in den großen Kreislauf gelangen. Das würde bedeuten, daß die periphere Wirkkonzentration mit einer geringeren Dosis erreicht werden könnte. Bei theoretischen Betrachtungen zur Resorption und beim Versuch, den Meßdaten eine physikalisch-chemische Grundlage zu geben, geht man von einer extrem vereinfachten Modellvorstellung aus (12).

Man reduziert das komplexe Resorptionsgeschehen auf zwei compartments, die durch eine Membran getrennt sind. Compartment I entspricht dem Darmlumen, compartment II entspricht dem Plasma oder der Lymphe (Abb. 5). In diesem 2-compartment-Modellsystem wird der gesamte Gewebekomplex, den die Droge auf ihrem Weg vom Darmlumen in die Kapillare zu durchdringen hat, zu einer Membran zusammengefaßt.

Abb. 5

Compartment I	Compartment II
Darmlumen	Kapillare

Irrealität liegt der enteralen Resorption kein 2-compartment-System, sondern ein Multi-compartment-System zugrunde, da sich der zu durchdringende Gewebekomplex in eine Vielzahl von Einzelcompartments auflösen läßt. Wenn trotzdem das 2-compartment-Modellsystem der physikalisch-chemischen Behandlung der enteralen Resorption genügt, so liegt das daran, daß das Eindringen der Droge aus dem Darm-

lumen in die Epithelzelle meistens der langsamste und damit der die Resorptionsgeschwindigkeit bestimmende Schritt ist. Damit rückt die Epithelzellschicht der Mucosa und im besonderen die äußere Zellmembran in den Vordergrund aller Resorptionsbetrachtungen.

Man weiß heute, daß sich alle Zellmembranen im Bauprinzip sehr ähnlich sind. Eine zentrale Lipoid-Doppelschicht ist beidseitig durch Nichtlipoid-Proteinschichten besetzt. Die Lipoid-Doppelschicht besteht hauptsächlich aus einem Phosphatid-Gemisch mit wenig Triglycerid und Sterin. Ein wesentlicher Anteil biologischer Membranen besteht aus Wasser, das etwa 30-50% der Membran ausmacht. Dieses Wasser, das in der Membran sehr wahrscheinlich hochgeordnet, d.h., in quasi kristallinem Zustand vorliegt, verbindet die Lipoid- und Proteinschichten und trägt zur Protein- und Lipoidordnung wie umgekehrt die Proteinstruktur zur Wasserordnung bei.

Veränderungen der Wasserstruktur z.B. durch Ionen können zu Veränderungen der Protein- und Lipoidstrukturen führen und umgekehrt. Die Proteinstrukturen sind so angeordnet, daß Kanäle bzw. Poren entstehen, die mit geordnetem Wasser gefüllt sind. Durch Änderung der Proteinstruktur an einer Stelle der Membran kann sich die zunächst örtlich begrenzte Unordnung als "propagated disturbance" über die ganze Membran ausbreiten und den Durchtritt von z.B. Ionen durch die erwähnten Poren ändern (12).

Diese Vorstellung von der Ultrastruktur der Zellmembran ist in den letzten Jahren häufig angegriffen worden.

F.S. SJÖSTRAND, J.A. LUCY, D.F.H. WALLACH und P.F. ZAHLER u.a. haben andere Membranmodelle entwickelt. Eine Überprüfung der Argumente gegen die oben beschriebene Membrantheorie hat jedoch ergeben, daß es sinnvoller ist, diese Theorie weiterzuentwickeln, als sie durch andere zu ersetzen (19).

Aus dem Membranmodell folgt, daß Substanzen im Prinzip auf zwei Wegen in das Zellinnere gelangen können:

- 1.) Durch die Lipoid-Doppelschicht
- 2.) Durch die Poren

Für die Permeationsgeschwindigkeit der Substanzen, die durch die Lipoidschicht treten, ist die Lipoidlöslichkeit ausschlaggebend.

Die Lipoidlöslichkeit organischer Nichtelektrolyte wird durch die Anzahl hydrophiler Gruppen, die Lipoidlöslichkeit organischer Elektrolyte durch den pH-abhängigen Dissoziationsgrad bestimmt.

Hydrophile Substanzen permeieren durch die Membranporen, abgesehen von den Substanzen, die einen spezifischen carrier benutzen. Bei der Diffusion durch die Membranporen kann die Molekülgröße zum limitierenden Faktor der Resorption werden. Weiterhin kann die elektrische Ladung des Moleküls die Permeation beeinflussen.

Die Poren sind als Kanäle vorzustellen, deren Wände durch die Protein-Exogruppen positive oder negative Überschußladung besitzen.

Es wird dadurch elektrostatisch eine Selektivität für die Ionenpermeation gegeben. Dazu kommt, daß die Mucosaseite der Epithelzellmembran gegenüber der inneren Seite positiv geladen ist, so daß aufgrund dieses Feldes die Permeation von Anionen gegenüber Kationen begünstigt ist.

Die bisher genannten Mechanismen stehen bei Überlegungen zur Resorption von Pharmaka im Vordergrund.

Sie bedingen eine gewisse Selektivität, die jedoch nur wenig spezifisch ist.

Prinzipiell können Substanzen auf drei Wegen Membranen durchdringen:

- 1.) Durch Diffusion
- 2.) Durch Filtration durch Poren
- 3.) Durch spezielle Transportsysteme

Die meisten Pharmaca permeieren durch Diffusion durch die Lipidschicht.

Die Permeationsgeschwindigkeit wird dabei durch den Verteilungskoeffizienten der Droge zwischen einem organischen Lösungsmittel und Wasser bestimmt.

Je höher der Verteilungskoeffizient und je größer die Affinität der Droge zur Lipoidmembran ist, umso höher ist die Diffusionsgeschwindigkeit.

Die Diffusion wird durch das Erste Diffusionsgesetz beherrscht, in dem die in der Zeiteinheit diffundierende Menge bestimmt ist (Abb. 6).

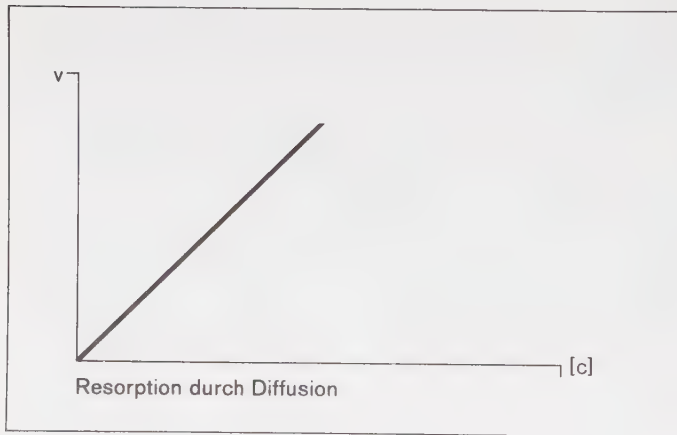
Abb. 6

$$\begin{aligned}
 - \frac{dn}{dt} &= D \cdot q \cdot \frac{dc}{dx} ; \quad D = \frac{k}{\sqrt{M}} \\
 - \frac{dn}{dt} &= D \cdot q \cdot \frac{c_i - c_a}{\Delta x} ; \quad c_a \approx 0 \\
 - \frac{dn}{dt} &= \frac{D \cdot q}{\Delta x} \cdot c_i = K \cdot c_i
 \end{aligned}$$

n = Zahl der diffundierenden Moleküle; t = Zeit;
 D = Diffusionskoeffizient; K = Konstante;
 q = Querschnitt; c = Konzentration;
 Δx = Distanz $x_1 - x_2$

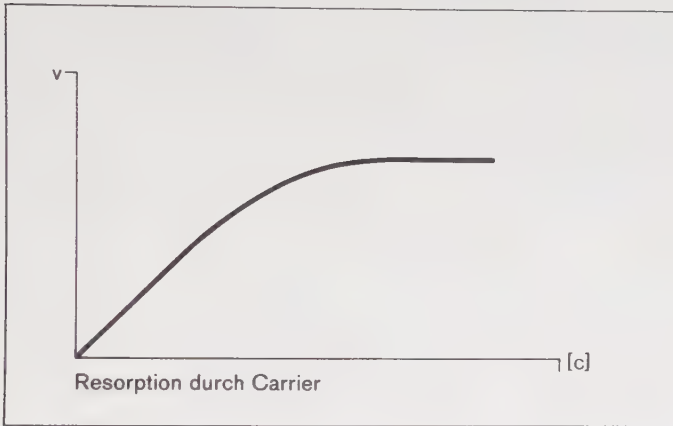
Die Resorptionsgeschwindigkeit ist der Konzentration im Lumen bzw. an der Mucosa direkt proportional. Man erhält demnach graphisch das in der Abb. 7 gezeigte Bild für die Resorptionsgeschwindigkeit (v) als Funktion der Konzentration (c).

Abb. 7



Der Kurvenverlauf zeigt, daß die Resorption nach dem Diffusionsmechanismus verläuft.

Besitzt jedoch die Resorptionsgeschwindigkeit eines Pharmacons eine Sättigungskinetik, so nimmt die pro Zeiteinheit resorbierte Menge mit der Konzentration nur anfangs linear zu, um dann trotz steigender Konzentration gleichzubleiben (Abb.8).



Dieser Verlauf entspricht der Substratsättigungskurve. In der Enzymkinetik kann man die von MICHAELIS-MENTEN abgeleiteten Gesetze auf die Resorption durch "carriers" übertragen. Dabei kann man formal den "carrier" als Enzym und die zu resorbierende Substanz als Substrat behandeln (13).

Die MICHAELIS-MENTEN-Gleichung für die Resorptionsgeschwindigkeit lautet:

Abb. 9

$$v = \frac{v_{\max} \cdot [s]}{[s] + k_D}$$

auf die Resorption übertragen:

$$\frac{dn}{dt} = \frac{\left(\frac{dn}{dt}\right)_{\max} \cdot [s]}{[s] + k_D}$$

Man sieht, bei $[s] \ll k$ gilt:

$$\frac{dn}{dt} = \frac{\left(\frac{dn}{dt}\right)_{\max} \cdot [s]}{k_D} = k' \cdot [s]$$

d.h., die resorbierte Menge ist $[s]$ proportional.

Bei $[s] \gg k$ gilt:

$$\frac{dn}{dt} = \left(\frac{dn}{dt}\right)_{\max} = \text{konst.}$$

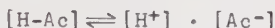
v = Geschwindigkeit; s = Substrat;
 $k_D = k_m$ (Michaeliskonstante); n = Zahl der diffundierenden Moleküle; t = Zeit.

Wie bereits erwähnt, werden die meisten Drogen nach dem Diffusionsmechanismus resorbiert, wobei der Verteilungskoeffizient eine bestimmende Größe ist.

Viele Drogen sind schwache organische Elektrolyte, d.h., schwache organische Säuren oder Basen, bei denen die ionisierte Form mit der undissoziierten Form im Gleichgewicht steht.

Hier ist das Massenwirkungsgesetz anwendbar (Abb.10).

Abb. 10



$$\text{MWG: } \frac{[H^+] \cdot [Ac^-]}{[H-Ac]} = K_D$$

H-Ac = Undissoziierte Säure; Ac⁻ = Säureanion
OH-B = Undissoziierte Base ; B⁺ = Basenkation
K_D = Dissoziationskonstante

Da im allgemeinen nur die undissoziierte Form lipidlöslich ist, die Lipidlöslichkeit aber die Resorptionsgeschwindigkeit bestimmt, wird die Frage nach dem Ausmaß der Dissoziation der organischen Elektrolyte zu einer wesentlichen Frage für die Resorption.

Den negativen Logarithmus der Dissoziationskonstanten (K_D) bezeichnet man als p_K - bzw. pK_a - Wert (Abb. 11).

Abb. 11

$$- \log K_D = p_K$$

$$[H^+] = K_D \cdot \frac{[H-Ac]}{[Ac^-]}$$

$$\log [H^+] = \log K_D + \log \frac{[H-Ac]}{[Ac^-]}$$

$$p_H = p_{K_a} + \log \frac{[Ac^-]}{[H-Ac]}$$

$$p_{K_a} = p_H + \log \frac{[H-Ac]}{[Ac^-]}$$

pH = neg. Log. der Wasserstoffionenkonzentration

p_K = neg. Log. der Dissoziationskonstanten K_D

H-Ac = undissoziierte Form der Säure

Ac⁻ = Säureanion

Der Anteil an undissoziierter Verbindung ist in Abhängigkeit vom pH-Wert im Lumen verschieden, da sich die Dissoziation der organischen Elektrolyte mit dem pH-Wert ändert.

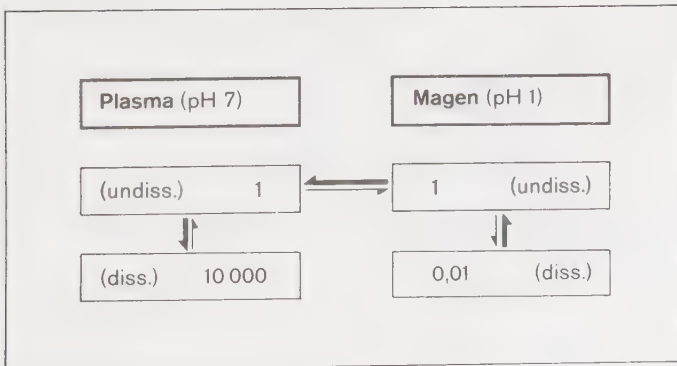
Da das orale Antidiabeticum Glymidin eine schwache Säure ist, wird in Abb. 12 unter Berücksichtigung des p_K-Wertes zunächst am Beispiel der Salicylsäure der Einfluß des pH-Wertes auf den Dissoziationsgrad errechnet.

Bei Annahme des 2-compartment-Systems ergibt sich für die Überführung der Salicylsäure (p_K=3) aus dem Magen (pH=1) in das Plasma (pH=7) die Abb. 13.

Abb. 12

$$\begin{aligned}
 pK_a &= pH + \log \frac{C_{\text{undiss.}}}{C_{\text{diss.}}} \\
 pK_a - pH &= \log \frac{C_{\text{undiss.}}}{C_{\text{diss.}}} \\
 \text{Magen: } 3 - 1 &= \log \frac{C_{\text{undiss.}}}{C_{\text{diss.}}} \\
 2 &= \log \frac{C_{\text{undiss.}}}{C_{\text{diss.}}} \\
 10^2 &= \frac{C_{\text{undiss.}}}{C_{\text{diss.}}} = \frac{100}{1} \\
 \text{Plasma: } 3 - 7 &= \log \frac{C_{\text{undiss.}}}{C_{\text{diss.}}} \\
 -4 &= \log \frac{C_{\text{undiss.}}}{C_{\text{diss.}}} \\
 10^{-4} &= \frac{C_{\text{undiss.}}}{C_{\text{diss.}}} = \frac{1}{10^4}
 \end{aligned}$$

Abb. 13



Die Bedeutung des pH-Wertes für den Dissoziationsgrad des Glymidins ($p_K=5,9$) kommt in Abb. 14 zum Ausdruck.

Abb. 14

	$pK_a = pH$	$+ \log \frac{C_{\text{undiss.}}}{C_{\text{diss.}}}$	
	$pK_a - pH$	$= \log \frac{C_{\text{undiss.}}}{C_{\text{diss.}}}$	
Magen:	$6 - 1$	$= \log \frac{C_{\text{undiss.}}}{C_{\text{diss.}}}$	
	5	$= \log \frac{C_{\text{undiss.}}}{C_{\text{diss.}}}$	
	10^5	$= \frac{C_{\text{undiss.}}}{C_{\text{diss.}}} = \frac{100\,000}{1}$	
Plasma:	$6 - 7$	$= \log \frac{C_{\text{undiss.}}}{C_{\text{diss.}}}$	
	$- 1$	$= \log \frac{C_{\text{undiss.}}}{C_{\text{diss.}}}$	
	10^{-1}	$= \frac{C_{\text{undiss.}}}{C_{\text{diss.}}} = \frac{1}{10}$	

Daraus folgt, daß schwach-saure Verbindungen im Magen resorbiert werden.

Eine Ausnahme ist z.B. die Barbitursäure, die im Magen zwar völlig undissoziiert vorliegt, trotzdem aber eine so geringe Lipoidlöslichkeit besitzt, daß sie nur schlecht resorbiert wird.

Basen werden im Magen nicht resorbiert.

Acetanilid oder Antipyrin sind aber so schwache Basen ($p_K=2,5$), daß sie selbst bei $pH=1$ nur wenig ionisiert sind. Sie können daher im Magen resorbiert werden.

Nach den bisherigen Ausführungen muß der p_K - und der pH -Wert jeweils als bestimmende Größe für den Dissoziationsgrad organischer Elektrolyte angesehen werden. Der Anteil an undissoziierter Verbindung beeinflußt entscheidend die Resorptionsgeschwindigkeit.

Neben dem pH -abhängigen Teil an undissoziierter Verbindung und dem Lipoid/Wasser-Verteilungskoeffizienten ist aber noch die Wasserlöslichkeit der Droge bei $pH=1$ für die Resorption im Magen bestimmend.

So wird Dicumarol bei $pH=1$ ausgefällt und daher trotz des hohen Lipoid/Wasser-Verteilungskoeffizienten wegen der schlechten Wasserlöslichkeit nicht gut resorbiert.

Die Kriterien, die die Resorption im Magen beeinflussen, sind ebenso für die Resorption im Darm bestimmend:

- 1.) Der p_K -Wert der Verbindungen
- 2.) Der pH -Wert im Darm
und damit der Anteil an undissoziierter Form
- 3.) Der Lipoid/Wasser-Verteilungskoeffizient
- 4.) Die Wasserlöslichkeit der Verbindung

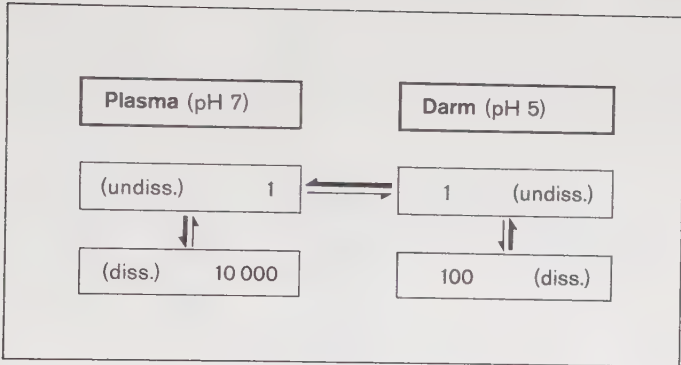
Als pH-Wert ist jedoch - wie beim Magen - auch für die Resorption aus dem Darm der pH-Wert an der Mucosaoberfläche entscheidend. Der pH-Wert an der Mucosaoberfläche des Darms beträgt 5,3 (12).

Für die Salicylsäure gelten zur Überführung aus dem Darm (pH=5) in das Plasma (pH=7) unter Annahme eines 2-compartment-Systems die in Abb. 15 und Abb. 16 wiedergegebenen Ergebnisse.

Abb. 15

$$\begin{aligned} pK_a &= pH + \log \frac{C_{\text{undiss.}}}{C_{\text{diss.}}} \\ pK_a - pH &= \log \frac{C_{\text{undiss.}}}{C_{\text{diss.}}} \\ \text{Darm:} \quad 3 - 5 &= \log \frac{C_{\text{undiss.}}}{C_{\text{diss.}}} \\ -2 &= \log \frac{C_{\text{undiss.}}}{C_{\text{diss.}}} \\ 10^{-2} &= \frac{C_{\text{undiss.}}}{C_{\text{diss.}}} = \frac{1}{100} \\ \text{Plasma:} \quad 3 - 7 &= \log \frac{C_{\text{undiss.}}}{C_{\text{diss.}}} \\ 4 &= \log \frac{C_{\text{undiss.}}}{C_{\text{diss.}}} \\ 10^{-4} &= \frac{C_{\text{undiss.}}}{C_{\text{diss.}}} = \frac{1}{10^4} \end{aligned}$$

Abb. 16



Für die Überführung des Glymidins ($p_K=5,9$) aus dem Darm ($pH=5$) in das Plasma ($pH=7$) ist ebenfalls der Dissoziationsgrad bestimmend (Abb. 17).

Abb. 17

	$pK_a = pH$	$+ \log$	$\frac{C_{\text{undiss.}}}{C_{\text{diss.}}}$	
	$pK_a - pH$	$= \log$	$\frac{C_{\text{undiss.}}}{C_{\text{diss.}}}$	
Darm:	$6 - 5$	$= \log$	$\frac{C_{\text{undiss.}}}{C_{\text{diss.}}}$	
	1	$= \log$	$\frac{C_{\text{undiss.}}}{C_{\text{diss.}}}$	
	10	$=$	$\frac{C_{\text{undiss.}}}{C_{\text{diss.}}} = \frac{10}{1}$	
Plasma:	$6 - 7$	$= \log$	$\frac{C_{\text{undiss.}}}{C_{\text{diss.}}}$	
	-1	$= \log$	$\frac{C_{\text{undiss.}}}{C_{\text{diss.}}}$	
	10^{-1}	$=$	$\frac{C_{\text{undiss.}}}{C_{\text{diss.}}} = \frac{1}{10}$	

Man kann also allgemein sagen, daß Säuren im Darm sehr schlecht resorbiert werden, wenn ihr p_K -Wert kleiner als 2 ist.

Die Tatsache, daß manche gut wasserlöslichen Verbindungen schlecht resorbiert werden, ist so zu erklären, daß sie im Magen-Darm-Trakt völlig dissoziiert vorliegen, oder aber ihr undissoziierter Anteil nicht lipoidlöslich ist.

Sulfaguanidin z.B. wird im Magen-Darm-Trakt sehr schlecht resorbiert. Obwohl es in völlig undissoziierter Form vorliegt, ist es nicht lipoidlöslich und damit für eine Resorption ungeeignet.

Wie schon erwähnt, ist aber auch die Löslichkeit in Wasser von ausschlaggebender Bedeutung.

Bei 0,1 mg/ml Wasserlöslichkeit wird eine Verbindung schlecht resorbiert. Die Voraussetzung für eine gute Resorption im Magen-Darm-Trakt ist erfüllt, wenn die Wasserlöslichkeit 1,5mg/ml und mehr beträgt (12).

C METHODIK

1.) Verabreichte Substanzen

- a) Glymidin-Natrium-Salz als handelsübliches Präparat
" R e d u l "
- b) Freie Säure von Glymidin in Tablettenform
- c) Freie Säure von Glymidin in Tablettenform
mit zusätzlicher Lackhülle, die die Tablette
magensaftresistent macht. Zerfall der Tablette
im Darmsaft in ca. 1 h.

Zusammensetzung der Glymidintabletten.

1 Tablette enthält:

470,0 mg Glymidin (freie Säure)
3,0 mg Aerosil
49,0 mg Maisstärke USP. XVII
5,0 mg Magnesiumstearat USP. XVII
3,0 mg Natriumlaurylsulfat (Texapon K 12) USP. XVII
530,0 mg

Pulverpressung: Die Glymidinsäure hat eine Oberfläche
von $7900 \text{ cm}^2/\text{g}$.

2.) Versuchsverlauf

Die Versuche mit Glymidin wurden an folgenden gesunden männlichen Probanden durchgeführt.:

Vp Ge, 40 J, 167 cm, 65 kg KG
Vp Ni, 28 J, 176 cm, 72 kg KG
Vp I , 29 J, 179 cm, 79 kg KG
Vp St, 30 J, 180 cm, 77 kg KG
Vp Gl, 24 J, 177 cm, 73 kg KG
Vp Ma, 26 J, 180 cm, 80 kg KG
Vp Hi, 21 J, 178 cm, 72 kg KG
Vp So, 23 J, 175 cm, 76 kg Kg

Die Probanden waren 15 h vor und während des Versuchs nüchtern.

Vor Einführen der Magen - bzw. Duodenalsonde wurden ca. 5 ml des Lokalanaesthetikums S c a n d i c a i n ^R zur Pharynx- und Oesophagusanaesthesie geschluckt. Unter Röntgenkontrolle wurde der Durchtritt der Sondenspitze mit dem dort befindlichen Gummiballon durch den Pylorus ins Duodenum beobachtet.

Nach Pyloruspassage wurde durch einen Lauf der Sonde der Ballon mit Luft gefüllt. Danach wurde der Ballon bis zum Pylorus zurückgezogen.

Durch weitere Druckerhöhung im Ballon wurde die Trennung von Magen - und Duodenalraum gesichert.

Nach Abnahme von 2 mal je 5 ml Blut aus der Vena cubitalis zur Bestimmung des Plasmaleerwertes wurden 0,5 g Glymidin, gelöst in 20 ml aqua bidest., durch die Sonde in den Magen bzw. ins Duodenum injiziert. Zweimal wurde mit 5 ml physiologischer Kochsalzlösung nachgespült.

Im Zeitraum von 3 Stunden wurden - bis zu 30 min in Abständen von 5 min - dann in Abständen von jeweils einer halben Stunde je 5 ml Blut aus der Vena cubitalis entnommen.

Bei den Versuchen mit der Magensonde wurden durch Magensaftkontrolle der pH-Wert vor und während des Versuchs mehrmals bestimmt. Der über die Sonde abgenommene Magensaft wurde dem Magen nach pH-Bestimmung wieder zugeführt.

Der Versuch, den Magensaft durch Verabreichung von 30 ml NaHCO_3 während des Versuchs zu neutralisieren, erwies sich als ungeeignet, da sich bei Probanden mit physiologisch stark saurem pH-Wert nach kurzfristiger Alkalisierung eine kompensatorische Säure-Überproduktion einstellte.

Den Versuchspersonen wurden in mehreren Versuchsreihen jeweils 0,5 g Glymidin

- a) als Natrium-Salz in Tablettenform,
- b) als freie mikronisierte Säure in Tablettenform,
- c) als Natrium-Salz und als freie mikronisierte Säure in magensaftresistenter Gelatine kapsel,
- d) als Natrium-Salz, gelöst in 20 ml aqua bidest., mittels einer doppelläufigen Magensonde (Abb. 18) bzw. einer dreiläufigen Duodenalsonde (BARTELHEIMER-Sonde) (Abb. 19) verabreicht.

Abb. 18



Abb. 19



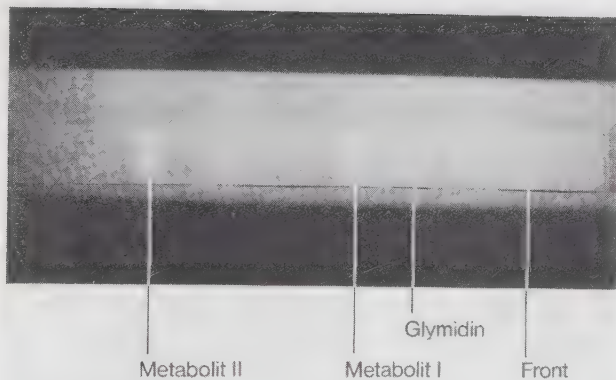
3.) Bestimmung von Glymidin und Insulin im Plasma;
Bestimmung der Blutglukose

a) Glymidinbestimmung im Plasma

Zur Bestimmung des Glymidins im Plasma wurden 0,5 ml Plasma mit 0,5 ml aqua bidest. und 2 ml 0,2N o - Phosphorsäure versetzt und dreimal mit je 5 ml Essigester unter Schütteln extrahiert.

Zur Trennung der Phasen wurde 10 min bei 2000 - 3000 rpm zentrifugiert. Die vereinigten Essigesterphasen wurden im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde mit 1 ml UV-Methanol quantitativ in ein konisches Zentrifugenglas überführt und erneut unter schwachem Luftstrom bei 37°C eingeengt. Der Extrakt wurde in 3-4 Tropfen UV-Methanol aufgenommen und mit einer Glaskapillare quantitativ auf einen 4 cm breiten Streifen aus WHATMAN-Papier Nr.1 16 h absteigend im System E nach KALBE (14) chromatographiert. Die im UV-Licht fluoreszierende Glymidinzone (Abb.20) wurde 30 min mit 5 ml Borax-Phosphat-Puffer (pH=9) geschüttelt. Nach Zentrifugieren (15 min; 3000 rpm) wurde der Überstand mit dem Spektralphotometer Zeiss PMQ II bei 242 nm gegen einen Papierleerwert gemessen.

Abb. 20



Die Abbildung zeigt das chromatographische Verhalten von Glymidin-Na, Metabolit I und Metabolit II. Die Lokalisation der Zonen erfolgte unter UV-Licht.

b) Bestimmung des Plasmainsulins

Das Plasmainsulin wurde immunologisch nach HALES und RANDLE (15) bestimmt.

(Testpackung des Radio-chemical-centre Amersham, Buckinghamshire, Engl.)

c) Bestimmung der Blutglukose

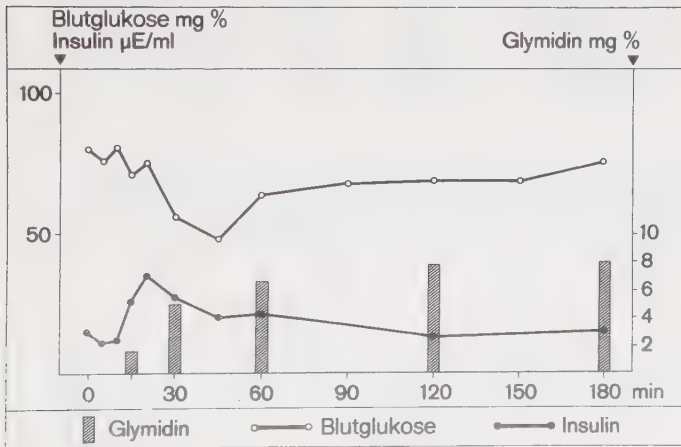
Die Blutglukose wurde enzymatisch mit Glukoseoxydase bestimmt (EC 1.1.3.4. Biochemica ^Test, Boehringer-Mannheim).

D ERGEBNISSE

1.) Abhängigkeit der Glukosekonzentration im Blut und der Insulinplasmakonzentration vom Glymidin-Plasmaspiegel bei gesunden Probanden und Altersdiabetikern

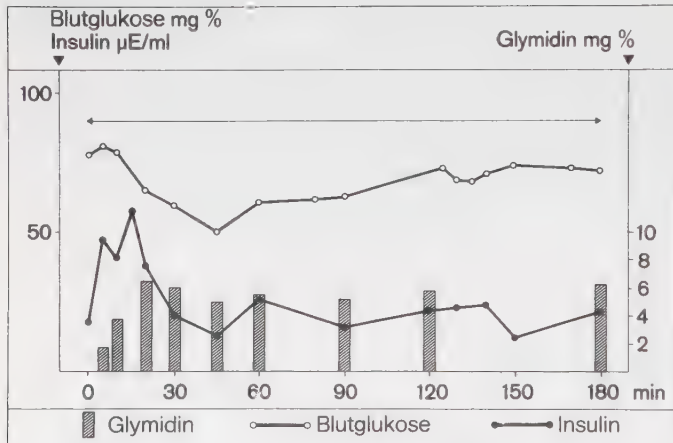
Nach den Abb. 21 u. 22 führte nach oraler bzw. intravenöser Glymidinapplikation beim gesunden nüchternen Probanden bereits eine Glymidinkonzentration von 2-3 mg% im Plasma zu einer Erhöhung der Insulinkonzentration und zu nachfolgender Senkung der Blutglukose.

Abb. 21



Blutglukose- und Insulinkonzentration im Plasma des gesunden nüchternen Probanden Ge in Abhängigkeit von der Glymidinkonzentration im Plasma nach oraler Verabreichung von 1,0 g Glymidin-Na als Tablette.

Abb. 22

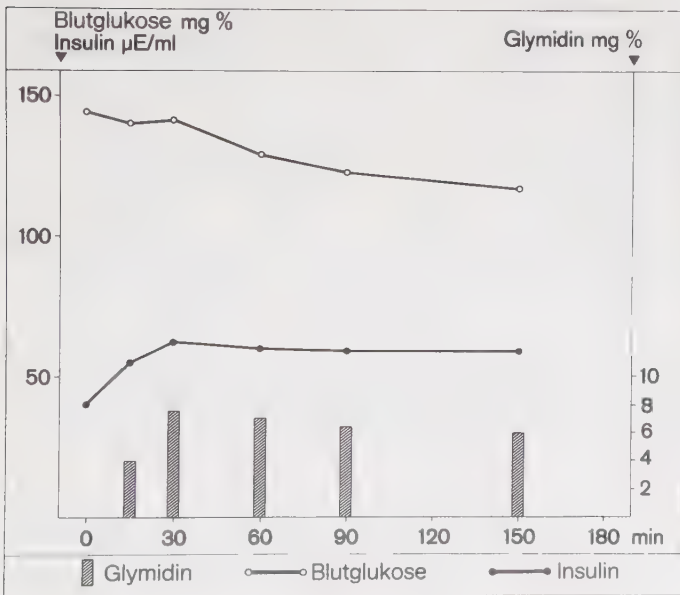


Blutglukose- u. Insulinkonzentration im Plasma des gesunden nüchternen Probanden Ge in Abhängigkeit von der Glymidin-Konzentration im Plasma bei i.v. Infusion von Glymidin-Na in wässriger Lösung:
 0-15 min : 33,3 mg/min
 15-180 min : 1,5 mg/min

Der bei gesunden Probanden zu beobachtende " paradoxe " Effekt einer Verminderung der initial erhöhten Insulinkonzentration - trotz steigender Glymidinkonzentration im Plasma - läßt sich mit einem durch die Hypoglykämie bedingten Stopp der Insulinsekretion erklären (16).

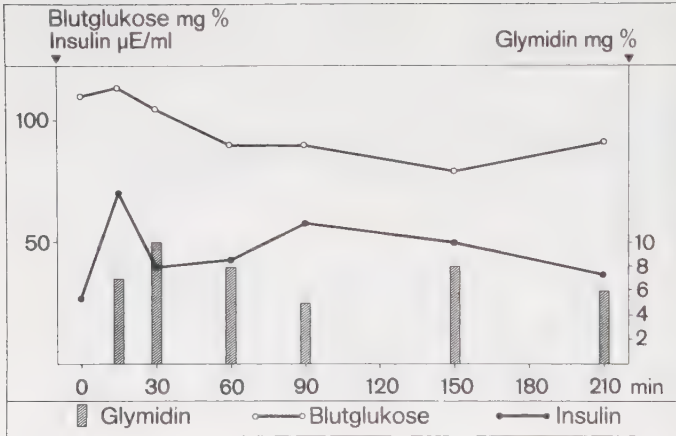
Die Abb.23 u. 24 lassen erkennen, daß auch beim Altersdiabetiker bei normaler Resorption des Anti-diabeticums eine Glymidinkonzentration von ca. 5mg% zu einer Stimulation der Insulinsekretion und zu einer Blutzuckersenkung führt.

Abb. 23



Blutglukose- und Insulinkonzentration im Plasma des männl. diabetischen Pat. L (71J) in Abhängigkeit von der Glymidinkonzentration im Plasma nach Verabreichung von 1,0 g Glymidin-Na als Tablette.

Abb. 24

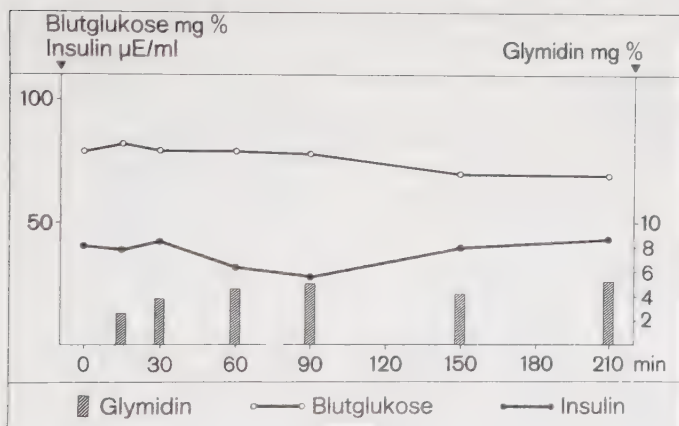


Blutglukose- u. Insulinkonzentration im Plasma der diabetischen Pat. A (45 J), in Abhängigkeit von der Glymidin-Konzentration im Plasma, nach Verabreichung von 1,0 g Glymidin-Na als Tablette.

Im Gegensatz zu gesunden Probanden trat beim Altersdiabetiker die Blutzuckersenkung verlangsamt ein und hielt länger an.

Bei dem Pat. P (Abb. 25) war die Glymidinresorption offensichtlich verzögert. Die Glymidinkonzentration im Plasma lag unter dem hier für eine Stimulation zur Insulinsekretion erforderlichen Wert. Die blutzucker-senkende Wirkung blieb aus.

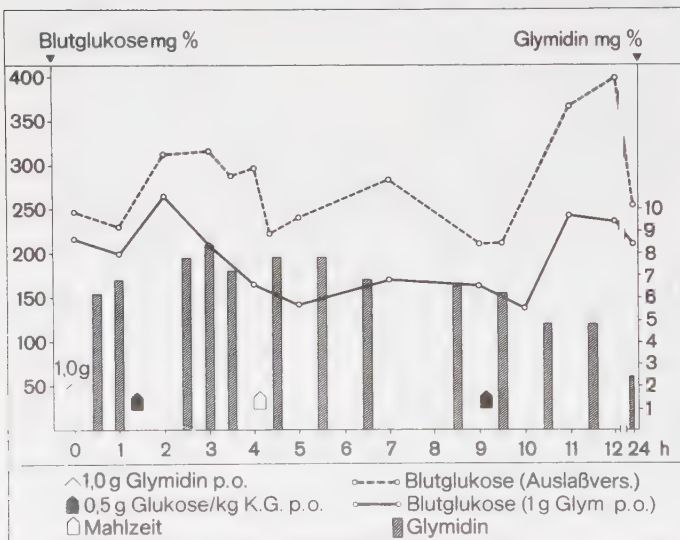
Abb. 25



Blutglukose- u. Insulinkonzentration im Plasma der diabetischen Pat. P (62J), in Abhängigkeit von der Glymidin-Konzentration im Plasma, nach Verabreich. von 1,0 g Glymidin-Na als Tablette.

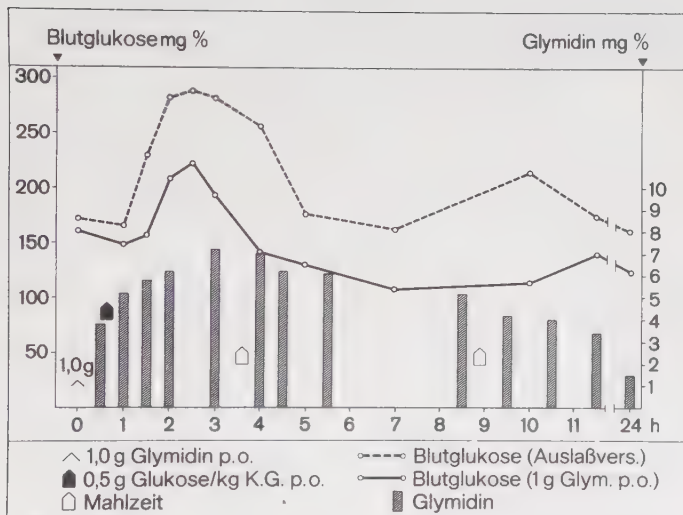
Die Altersdiabetiker V und N (Abb. 26 und 27) wurden nach oraler Verabreichung von 1,0 g Glymidin-Na in Tablettenform mit 0,5 g Glukose p.o. pro kg KG morgens bzw. morgens und abends belastet und erhielten etwa 4 h nach Verabreichung des Antidiabeticums die erste Mahlzeit.

Abb. 26



Glukosekonzentration im Blut des diabetischen Pat. V (67J) bei Belastung durch 0,5 g Glukose/kg KG morgens und abends und einer Mittagsmahlzeit in Abhängigkeit von der Glymidinplasmakonzentration nach Applikation von 1,0 g Glymidin-Na in Tablettenform - im Vergleich zum Auslaßversuch (ohne Glymidinverabreichung).

Abb. 27



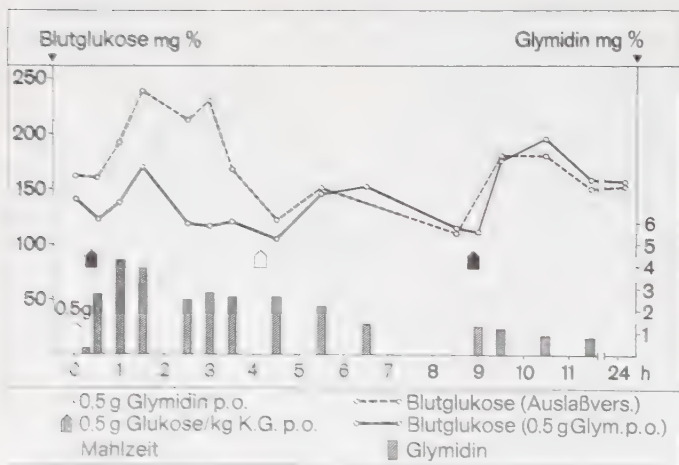
Glukosekonz. im Blut der diabetischen Pat. N (62J) bei Belastung durch 0,5 g Glukose/kg KG morgens, eine Mittags- und eine Abendmahlzeit, in Abhängigkeit von der Glymidin-Plasmakonzentration, nach Applikation von 1,0 g Glymidin-Na in Tablettenform - im Vergleich zum Auslaßversuch (ohne Glymidinverabreichung).

Beide Patienten zeigten bei einem Glymidinplasmaspiegel von ca. 5,0 mg% eine deutliche Senkung des Blutzuckerspiegels gegenüber den entsprechenden Auslaßversuchen (ohne Glymidinverabreichung).

Über die Zeit von ca. 9h wurde nach Verabreichung von 1,0 g Glymidin-Na in Tablettenform ein Glymidin-Plasma-spiegel von 5,0 mg% und höher aufrechterhalten.

Der Verlauf der Blutzuckerprofile zeigt, daß eine Konzentration von ca. 5,0 mg% Glymidin im Plasma offensichtlich auch beim Altersdiabetiker ausreicht, um die Insulinsekretion zu stimulieren und damit den Blutzuckerspiegel zu senken.

Abb. 28



Blutzuckersenkung im Blut des diabet. Pat. Y (57J) bei einer Dosis von 1,0 g Glukose/kg KG morgens und abends u. einer Mittagsmahlzeit in Abhängigkeit von der Glymidin-Plasmakonz. nach Appl. von 0,5 g Glymidin-Na in Tablettenform - im Vergl. zum Auslaßversuch (ohne Glymidinverabreichung).

Vergleicht man die Abb. 28 mit den Abb. 27 und 26, so wird die Bedeutung einer bestimmten Glymidin-Plasmakonzentration für die blutzuckersenkende Wirkung ersichtlich. Nach oraler Verabreichung von nur 0,5 g Glymidin-Na stellte sich in den ersten 3 Stunden ein Glymidin-Plasmaspiegel von maximal 3-4 mg% ein.

Der geringere Anstieg des Blutzuckers nach Glukosebelastung gegenüber dem Auslaßversuch zeigt die Wirksamkeit dieser Glymidinkonzentration im Plasma.

5 Stunden nach der Glymidinverabreichung fiel der Glymidin-Plasmaspiegel auf 2,0 mg% und weniger ab. Wie der Verlauf der Blutzuckerkurven zeigt, reicht diese Glymidinkonzentration im Plasma offensichtlich für eine Stimulation der Insulinsekretion nicht mehr aus.

Die Versuche mit gesunden nüchternen Probanden haben die Abhängigkeit des initialen Insulinanstiegs im Plasma mit der entsprechenden blutzuckersenkenden Wirkung von dem Glymidinplasmaspiegel deutlich gemacht.

Beim Altersdiabetiker tritt die Wirkung im Vergleich zu gesunden Probanden langsamer ein und hält länger an. Das verzögerte Einsetzen der Wirkung ist durch die Altersinsuffizienz der β -Zelle zu erklären. Die Wirkung ist beim Altersdiabetiker verlängert, weil er nicht in den Zustand der Hypoglycämie kommt.

Beim Gesunden dagegen bewirkt die durch die Verabreichung von Glymidin entstandene Hypoglycämie einen Stopp der Insulinsekretion der β -Zelle .

Die vorstehenden Befunde zeigen, daß die direkte und indirekte biologische Wirkung des Antidiabeticums Glymidin (Insulinsekretion und Blutzuckersenkung) dem Glymidin-Plasmaspiegel bei gesunden und diabetischen

Personen korreliert ist.

Bei Betrachtung der individuellen Glymidin-Plasmaspiegel-Verläufe fallen deutliche Unterschiede auf.

Der initiale Anstieg der Glymidinkonzentration im Plasma und die Zeitspanne bis zum Erreichen der maximalen Konzentration differieren. Der in den meisten Fällen bemerkenswert schnelle Anstieg der Glymidinkonzentration im Plasma (Abb.23,24,26,27) spricht dafür, daß die Verbindung bereits im Magen resorbiert wird.

Andererseits überrascht der langsame Abfall der Glymidinkonzentration im Plasma nach Erreichen der maximalen Konzentration, wenn man berücksichtigt, daß Glymidin nach intravenöser Verabreichung eine Halbwertszeit im Plasma von ca. 4h hat.

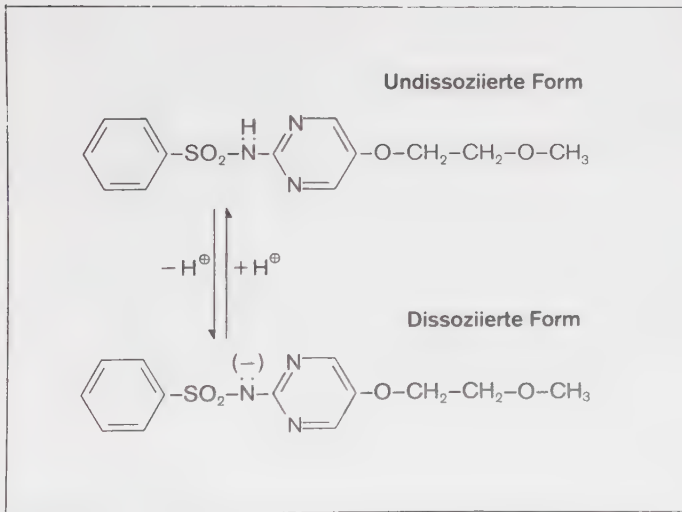
Der Plasmaspiegel wird bestimmt von dem in der Zeiteinheit resorbierten Anteil des Pharmakons und dem in der Zeiteinheit aus dem Plasma eliminierten Anteil.

Es liegt nahe, die Diskrepanz zwischen der Halbwertszeit des Glymidins nach i.v. Applikation und dem nach Erreichen des Maximums nur sehr langsamen Abfall des Glymidin-Plasmaspiegels bei oraler Glymidinverabreichung durch zwei verschiedene Resorptionsphasen zu erklären. Nach einer ersten möglicherweise im Magen ablaufenden schnellen Phase könnte sich eine zweite Phase anschließen, in der über längere Zeit eine kontinuierliche Nachlieferung des Glymidins aus dem Darm stattfindet.

2.) Die Resorption im Magen-Darm-Trakt gesunder Probanden nach Verabreichung von Tabletten mit Glymidin als Natrium-Salz bzw. als Säure.

Bei den bisher beschriebenen Versuchen wurde Glymidin stets als Natrium-Salz verabreicht. Das Natrium-Salz ist, wie bereits erwähnt, in Wasser gut löslich. Im Gegensatz dazu ist Glymidin als Säure - also in undissoziierter Form - schlecht wasserlöslich und entsprechend besser löslich in Lipoidlösungsmitteln.

Abb. 29



Der rasche Anstieg der Glymidinkonzentration im Plasma nach oraler Verabreichung des Natrium-Salzes könnte, wie bereits erwähnt, dafür sprechen, daß Glymidin schon im Magen resorbiert wird. Bei den pH-Verhältnissen des normalen Magensaftes wird das als Natrium-Salz verabreichte Glymidin in die undissoziierte Säureform überführt und damit schwer wasserlöslich.

Es ist jedoch anzunehmen, daß Glymidin nach oraler Verabreichung als Natrium-Salz im Magen in sehr fein verteilter Form ausfällt. Da nun die Lösungsgeschwindigkeit einer Substanz ihrer Teilchengröße umgekehrt proportional ist, wird sich für das sehr fein verteilte Glymidin das Lösungsgleichgewicht rasch einstellen.

Das undissoziierte gelöste Glymidin gelangt durch Diffusion an die Magenwand und kann dann aufgrund seiner Lipoidlöslichkeit resorbiert werden.

Durch die Resorption von gelösten undissoziierten Glymidinmolekülen wird nun das Gleichgewicht zwischen gelöstem und ungelöstem Glymidin gestört.

Die Folge ist eine "Nachlieferung" aus dem ungelösten Teil, d.h., eine Lösung der ungelösten Teilchen zur Wiederherstellung des Gleichgewichts.

Da das Glymidin in sehr fein verteilter Form vorliegt, dürfte diese "Nachlieferung" schnell erfolgen.

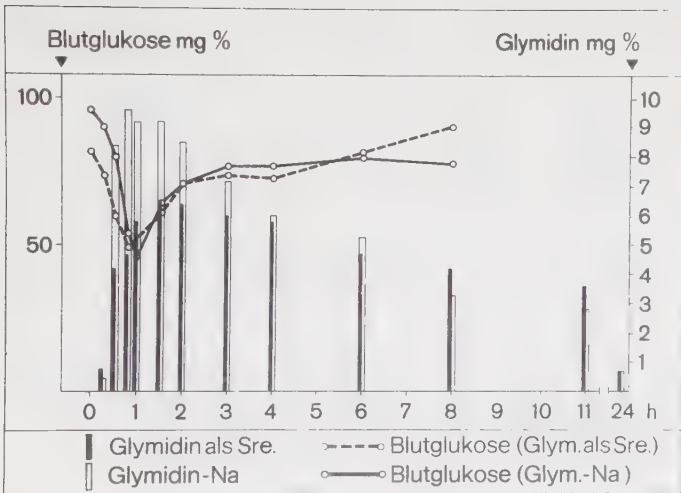
Diese für das Natrium-Salz angenommene extrem feine Verteilung der Glymidinteilchen im Magen müßte jedoch bei oraler Verabreichung des Glymidins als mikronisierte undissoziierte Säure entfallen.

Die Lösungsgeschwindigkeit im sauren Magensaft wäre demnach bei Verabreichung von Säure geringer und könnte für die Resorption im Magen geschwindigkeitsbestimmend werden.

Nach den vorstehend skizzierten Überlegungen könnte man erwarten, daß Glymidin als Natrium-Salz verabreicht schneller resorbiert wird, als in der Säureform.

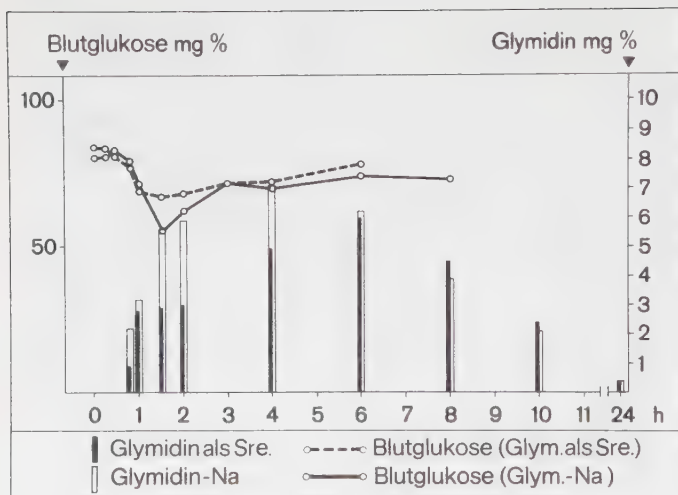
Zur experimentellen Bestätigung dieser Annahme wurde die Glymidinresorption nach Verabreichung als Natrium-Salz bzw. als Säure (in Tablettenform) an mehreren gesunden nüchternen Probanden geprüft. Diese Ergebnisse sind in den Abb. 30, 31, 32 zusammengefaßt.

Abb. 30



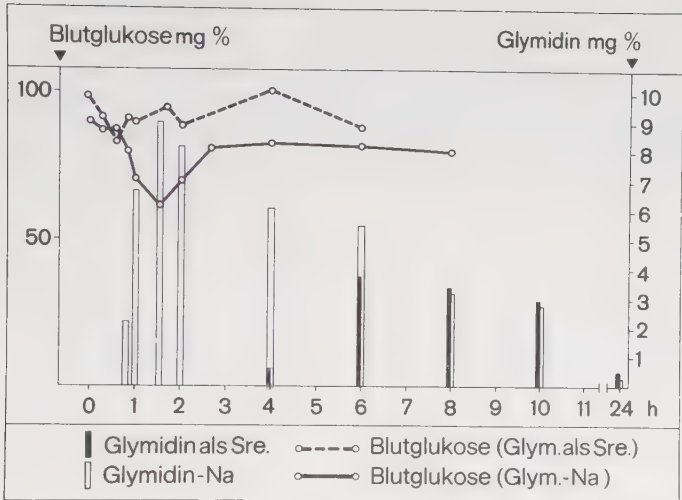
Glukosekonzentration im Blut des gesunden nüchternen Probanden Ge in Abhängigkeit von der Glymidin-Plasmakonzentration nach oraler Applikation von 2 x 0,5 g Glymidin-Na bzw. von 2 x 0,5 g Glymidin als Säure in Tablettenform.

Abb. 31



Glukosekonzentration im Blut des gesunden nüchternen Probanden St in Abhängigkeit von der Glymidin-Plasmakonzentration nach oraler Applikation von 2 x 0,5 g Glymidin-Na bzw. von 2 x 0,5 g Glymidin als Säure in Tablettenform.

Abb. 32



Glukosekonzentration im Blut des gesunden nüchternen Probanden Ni in Abhängigkeit von der Glymidin-Plasmakonzentration nach oraler Applikation von 2 x 0,5 g Glymidin-Na bzw. 2 x 0,5 g Glymidin als Säure in Tablettenform.

Nach Verabreichung von Glymidin als Natrium-Salz stellte sich in den ersten Stunden ein deutlich höherer Glymidin-Plasmaspiegel ein, als nach Verabreichung von Glymidin als Säure (Abb. 30,31,32).

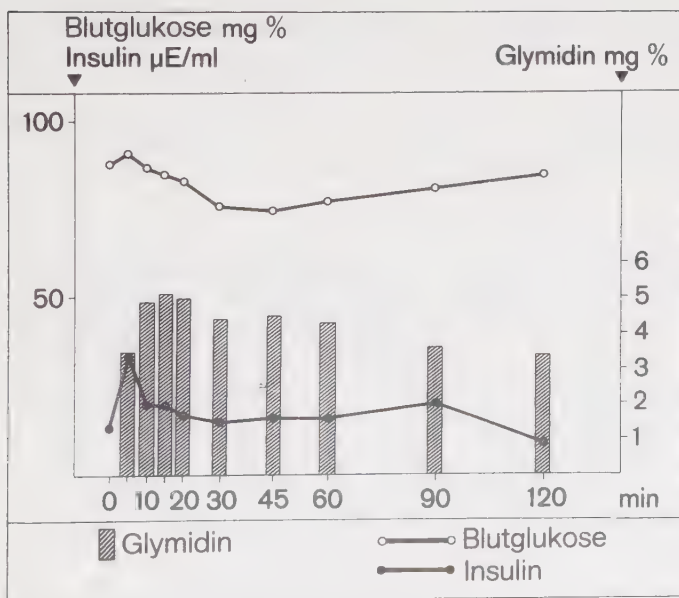
Bei dem Probanden Ni (Abb. 32) ist die Resorption nach Verabreichung von Glymidin als Säure extrem verzögert. Diese, bei Verabreichung in Säureform bei allen Probanden verzögerte Resorption äußert sich bei den Probanden St und Ni auch in der geringeren oder sogar ausbleibenden Blutzuckersenkung (Abb. 31 und 32).

Die Ergebnisse dieser Versuche an gesunden, nüchternen Probanden sprechen für die Richtigkeit der oben stehenden Überlegungen.

3.) Die Resorption von Glymidin im Magen und im Duodenum gesunder Probanden nach Applikation als Natrium-Salz in wässriger Lösung mittels einer zweiläufigen Magen-sonde und einer dreiläufigen Duodenalsonde (BARTEL-HEIMER-Sonde).

Zur weiteren Erhärtung der bisherigen Befunde wurde die Glymidinresorption getrennt im Magen und im Duodenum mit Hilfe einer zwei- bzw. dreiläufigen Sonde (BARTELHEIMER-Sonde) untersucht.

Abb. 33

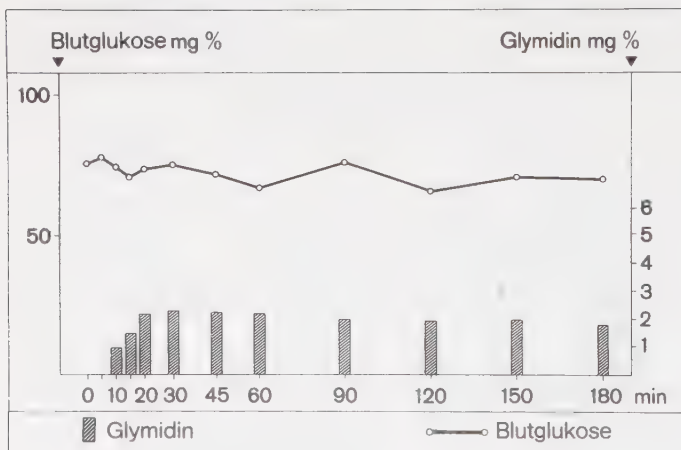


Blutglukose-u. Insulinkonzentration im Plasma des gesunden nüchternen Probanden G1 in Abhängigkeit von der Glymidin-Plasmakonzentration nach intragastraler Applikation von 0,5 g Glymidin-Na gelöst in 20 ml aqua bidest. mittels BARTEL-HEIMER-Sonde.

Bei diesen Versuchen wurden jeweils 0,5 g Glymidin als Natrium-Salz in 20 ml aqua bidest. gelöst und in den Magen bzw. ins Duodenum eingegeben.

Abb. 33 zeigt, daß sich bei Verabreichung von 0,5 g Glymidin als Natrium-Salz mittels zweiläufiger Magensonde schon nach 5 min eine Glymidinkonzentration im Plasma von 3,5 mg% einstellte, die mit dem Insulinmaximum korreliert ist. Das Maximum der Glymidin-Plasmakonzentration betrug ca. 5 mg% und stellte sich bereits nach etwa 10 min ein.

Abb. 34



Glukosekonzentration im Blut des gesunden nüchternen Probanden G1 in Abhängigkeit von der Glymidin-Plasmakonzentration nach intraduodenaler Applikation von 0,5 g Glymidin-Na, gelöst in 20 ml aqua b dest., mittels BARTELHEIMER-Sonde.

Die Abb. 33 und 34 entsprechen den Versuchsergebnissen desselben Probanden G1 nach intragastraler bzw. intra-duodenaler Applikation der gleichen Menge Glymidin mittels Sonde.

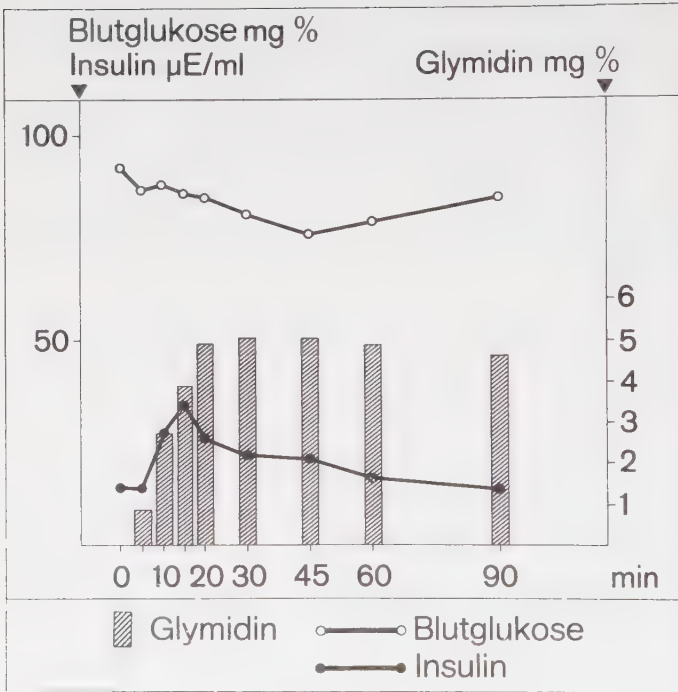
Beim Vergleich beider Abbildungen wird die gegenüber der Magenresorption wesentlich verlangsamte Resorption aus dem Duodenum deutlich (Abb. 34).

5 min nach Verabreichung des Glymidins mittels Duodenalsonde war noch keine messbare Glymidinkonzentration im Plasma vorhanden. Das Maximum der Glymidinkonzentration im Plasma von etwa 2,0 mg% stellte sich erst nach ca. 20 min ein. Eine charakteristische Senkung der Blutglukose trat nicht ein, da offensichtlich für den Probanden G1 mit ca. 2,0mg% Glymidin im Plasma noch nicht die wirksame Schwellenkonzentration zur Stimulation der Insulinsekretion erreicht war.

Auch beim Probanden Ma war die Resorptionsgeschwindigkeit für Glymidin im Magen wesentlich erhöht gegenüber der im Duodenum (Abb. 35 und 36).

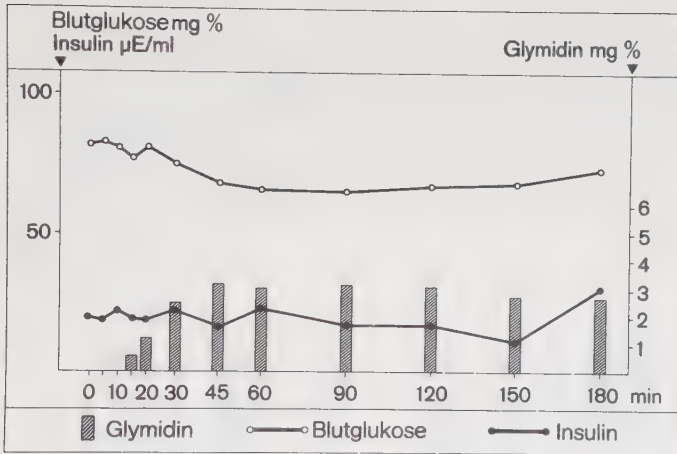
Es ist bemerkenswert, daß es nur bei der Glymidinresorption im Magen zu einem deutlichen Insulinanstieg kommt.

Abb. 35



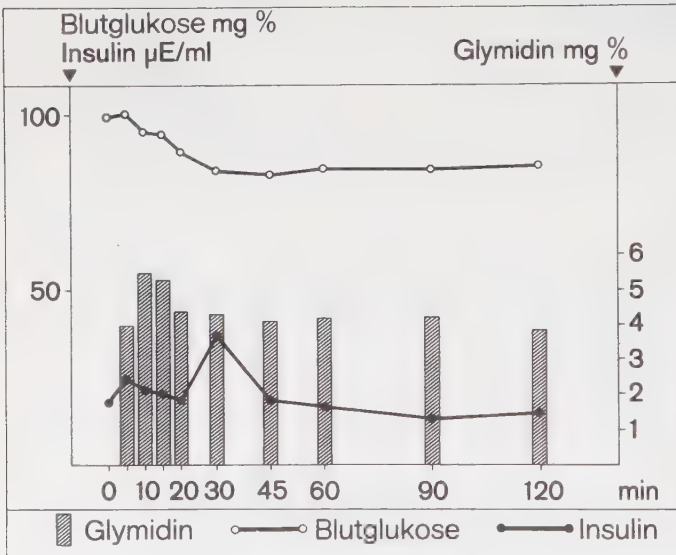
Blutglukose- und Insulinkonzentration im Plasma des gesunden nüchternen Probanden Ma in Abhängigkeit von der Glymidin-Plasmakonzentration nach intragastraler Applikation von 0,5 g Glymidin-Na, gelöst in 20 ml aqua bidest., mittels BARTELHEIMER-Sonde.

Abb. 36



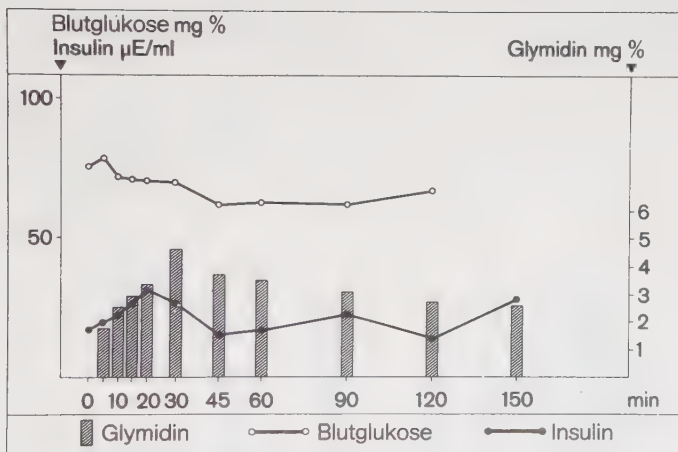
Blutglukose- und Insulinkonzentration im Plasma des gesunden nüchternen Probanden Ma in Abhängigkeit von der Glymidin-Plasmakonzentration nach intraduodenaler Applikation von 0,5 g Glymidin-Na, gelöst in 20 ml aqua bidest., mittels BARTELHEIMER-Sonde.

Abb. 37



Glukosekonzentration im Blut des gesunden nüchternen Probanden Hi in Abhängigkeit von der Glymidin-Plasmakonzentration nach intragastraler Applikation von 0,5 g Glymidin-Na, gelöst in 20 ml aqua bidest., mittels BARTELHEINER-Sonde.

Abb. 38

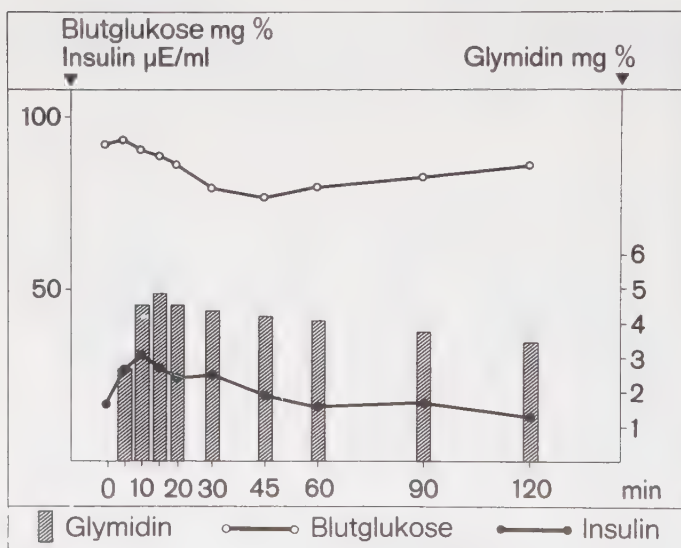


Glukosekonzentration im Blut des gesunden nüchternen Probanden Hi in Abhängigkeit von der Glymidin-Plasmakonzentration nach intraduodenaler Applikation von 0,5 g Glymidin-Na, gelöst in 20 ml aqua bidest., mittels BARTELHEIMER-Sonde.

Auch die Abb. 37 und 38, die den Versuchsergebnissen desselben Probanden Hi nach intragastraler bzw. intraduodenaler Applikation der gleichen Menge Glymidin entsprechen, lassen eine unterschiedliche Resorption von Glymidin in Abhängigkeit vom Resorptionsort erkennen.

Die Abb. 39 und 40 stellen die Mittelwertskurven beider Versuchsreihen dar.

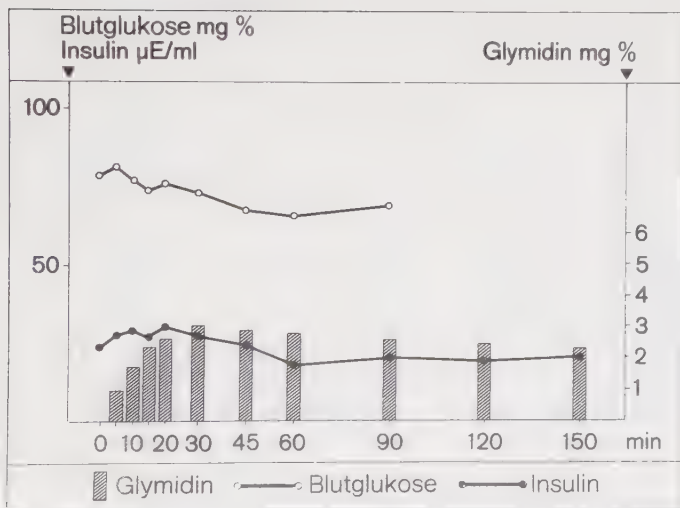
Abb. 39



Mittelwerte der Blutglukose - und Insulin-konzentrationen im Plasma der gesunden nüchternen Probanden Gl, Ma, Hi, So, in Abhängigkeit von der mittleren Glymidin-Plasmakonzentration nach intragastraler Applikation von 0,5 g Glymidin-Na, gelöst in 20 ml aqua bidest., mittels BARTELHEIMER-Sonde.

Während sich bei der Resorption von Glymidin im Magen ein mittleres Glymidinmaximum von 5,0 mg% im Plasma bereits nach 15 min einstellte, erreichte bei der Duodenalresorption die Glymidinkonzentration erst nach 30 min ihr mittleres Maximum von 3,0 mg% im Plasma (Abb. 39u.40).

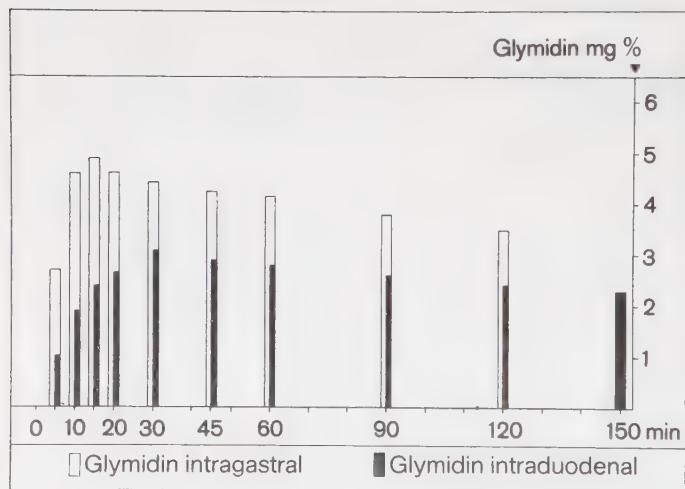
Abb. 40



Mittelwerte der Blutglukose-u. Insulinkonzentrationen im Plasma der gesunden nüchternen Probanden Gl, Ma, Hi, So, in Abhängigkeit von der mittleren Glymidin-Plasmakonzentration nach intraduodenaler Applikation von 0,5 g Glymidin-Na, gelöst in 20 ml aqua bidest., mittels BARTELHEIMER-Sonde.

Aus der Abb. 41, die einen Vergleich der Mittelwerte der Glymidin-Plasmakonzentrationen beider Versuchsreihen ermöglicht, ist die unterschiedliche Resorptionsgeschwindigkeit von Glymidin im Magen und im Duodenum nochmals deutlich zu erkennen.

Abb. 41



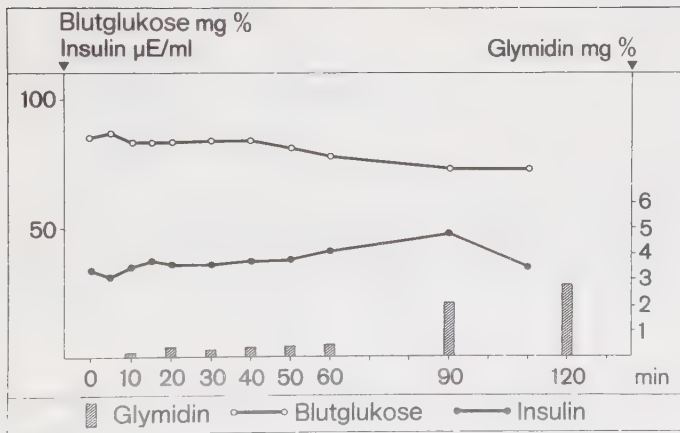
Mittelwerte der Glymidinkonzentrationen im Plasma der gesunden nüchternen Probanden Gi, Ma, Hi, So, nach intragastraler Applikation im Vergleich zu den Mittelwerten der Glymidinkonzentrationen im Plasma derselben Probanden nach intraduodenaler Applikation von jeweils 0,5 g Glymidin-Na in wässriger Lösung, mittels BARTHELEMER-Sonde.

Auf die Bedeutung des pH-Wertes für die Resorption von Pharmaca im Magen und im Darm wurde bereits hingewiesen.

Ein weiterer Hinweis für die Bedeutung des pH-Wertes für die Resorptionsgeschwindigkeit des Glymidins folgt aus Untersuchungen am Probanden Ge.

Bei der ersten Untersuchung mit der Magensonde war der Magensaft vor und nach Verabreichung des Glymidins anacide. In diesem Falle war die Resorption im Magen extrem verlangsamt (Abb. 42).

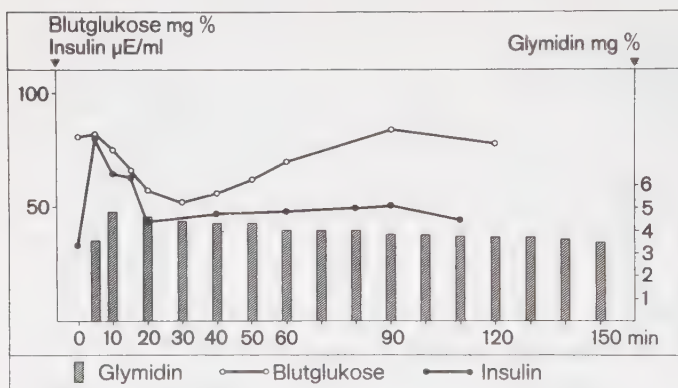
Abb. 42



Blutglukose- u. Insulinkonzentration im Plasma des nüchternen Probanden Ge, in Abhängigkeit von der Glymidinplasmakonzentration, nach intragastraler Applikation von 0,5 g Glymidin-Na, gelöst in 20 ml aqua bidest., mittels BARTELHEIMER-Sonde. Der pH des Magensaftes war vor und während des Versuchs anacide.

In einem anschließenden Versuch zur Magenresorption am Probanden Ge wurde der pH-Wert im Magen durch Verabreichung von verdünnter Salzsäure auf einen Wert von pH 1-2 für die Dauer des Versuchs eingestellt (Abb.43). Nach der Einstellung des physiologischen pH-Wertes im Magen verlief die Glymidinresorption aus dem Magen sehr schnell, wie bereits bei den vorstehenden Abbildungen der Probanden mit normalem pH-Wert des Magensaftes gezeigt wurde.

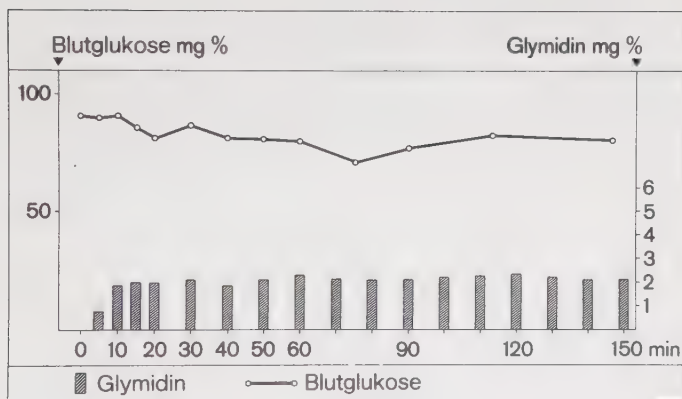
Abb. 43



Blutglukose-u. Insulinkonzentration im Plasma des nüchternen Probanden Ge, in Abhängigkeit von der Glymidin-Plasmakonzentration nach intragastraler Applikation von 0,5 g Glymidin-Na, gelöst in 20 ml aqua bidest., mittels BAKTELHEIMER-Sonde. Der pH des Magensaftes wurde vor und während des Versuchs mit verdünnter HCl auf pH 1-2 eingestellt.

Abb. 44 zeigt noch einmal die gegenüber dem Magen verlangsamte Glymidinresorption aus dem Duodenum .

Abb. 44



Glukosekonzentration im Blut des gesunden nüchternen Probanden Ge in Abhängigkeit von der Glymidin-Plasmakonzentration nach intraduodenaler Applikation von 0,5 g Glymidin-Na, gelöst in 20 ml aqua bidest., mittels BARTELHEIMER-Sonde.

Diese Ergebnisse bestätigen, daß die Resorptionsgeschwindigkeit des Glymidins im Magen-Darm-Trakt vom Resorptionsort abhängig ist, dessen pH-Wert den Dissoziationsgrad und damit die für die Membranpermeation wesentliche Lipidlöslichkeit der Droge bestimmt.

Die zeitliche Überlagerung der unterschiedlichen Magen- und Duodenalresorption bewirkt eine verlängerte Verweilzeit des Glymidins im Plasma bei oraler Verabreichung gegenüber der bei i.v. Applikation .

Die für einen therapeutischen Effekt notwendige Glymidin-Plasmakonzentration bleibt relativ lange erhalten, weil die Elimination des vom Magen schnell resorbierten Glymidins von der langsam nachfolgenden Glymidinresorption im Duodenum überlagert wird.

4.) Die Resorption von Glymidin im Magen und im Duodenum gesunder Probanden nach Applikation einer Kombination von Glymidin-Natrium (Tablette) und Glymidin als Säure in magensaftresistenter Kapsel.

Aus den bisher geschilderten Untersuchungen zur Glymidinwirkung bei Gesunden und Altersdiabetikern folgt, daß die blutzuckersenkende Wirkung dem Plasmaspiegel des Glymidins korreliert ist.

Es bestand der Wunsch, bei einer einmaligen morgendlichen Glymidin-gabe für ca. 10-12 Stunden einen Plasmaspiegel von 3-5 mg% aufrechtzuerhalten, da diese Glymidinkonzentration im allgemeinen zur Stimulation der Insulinsekretion ausreicht.

Da Glymidin bei intravenöser Applikation nur eine relativ kurze Halbwertszeit besitzt, bestehen zur Erreichung dieses Zieles prinzipiell zwei Möglichkeiten:

a) Dosiserhöhung, d.h., die morgendliche Glymidindosis wird so hoch gewählt, daß sich trotz der relativ kurzen Halbwertszeit des Glymidins ein ausreichender Plasmaspiegel über 10 Stunden einstellt.

Der Nachteil dieses Verfahrens wäre jedoch eine unnötige Belastung des Organismus mit dem Pharmakon, da auch bei beliebiger Erhöhung des Plasmaspiegels über 5,0 bis 10,0 mg% hinaus die Insulinsekretion nicht gesteigert werden kann.

b) Die Kombination zweier Glymidinformulierungen mit unterschiedlicher Resorptionsgeschwindigkeit, d.h., die Applikation einer schnell resorbierbaren Glymidinform in einer Dosierung, die gerade ausreicht, einen Glymidinplasmaspiegel von ca. 5,0 mg% einzustellen.

Diese schnell resorbierbare Glymidinform wird mit einer langsam resorbierbaren Form kombiniert, so daß durch die dadurch bedingte langsame Nachlieferung des Glymidins aus dem Darm-Trakt ein therapeutisch ausreichender Plasmaspiegel über längere Zeit aufrechterhalten wird.

Nach Vorliegen der in dieser Arbeit beschriebenen Untersuchungen bot es sich an, eine im Magen schnell resorbierbare Glymidinform mit einer Glymidinformulierung zu kombinieren, die erst im Duodenum zur Resorption gelangt.

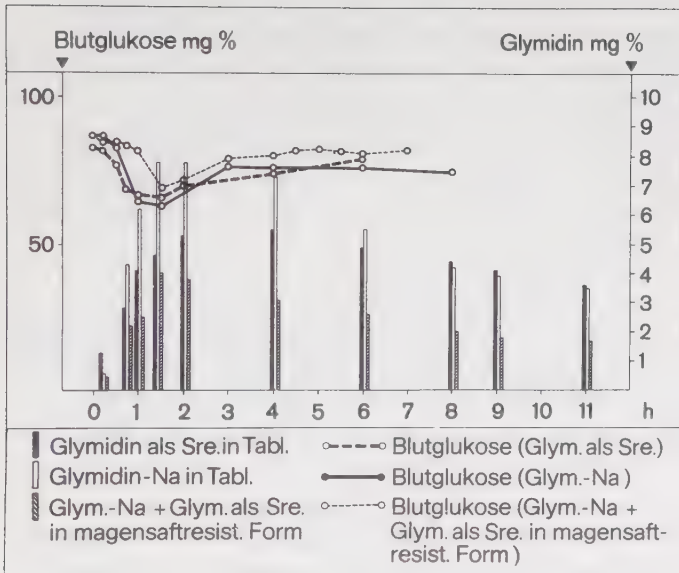
In den im Folgenden beschriebenen Untersuchungen wurde als die im Magen schnell resorbierbare Form das Natrium-Salz des Glymidins (Tablette) verwendet.

Die langsam resorbierbare Formulierung - Glymidin als Säure - wurde mit einem magensaftresistenten Gelatineüberzug versehen. Die Probanden Ge, Ni und St, bei denen bereits die Resorption von Glymidin als Natrium-Salz und als Säure untersucht wurde (Abb.30,31,32), erhielten eine Kombination von 0,5 g Glymidin als Natrium-Salz und 0,5 g Glymidin als Säure mit magensaftresistentem Überzug.

In Abb. 45 ist der bei den vier Probanden bestimmte mittlere Glymidin-Plasmaspiegel und die Blutzuckerkonzentrationen nach Verabreichung der Kombination wiedergegeben.

In dieser Abbildung sind auch noch einmal die in den Abb. 30, 31, 32 gezeigten Ergebnisse dargestellt. Bei den in diesen Abbildungen wiedergegebenen Versuchen erhielten die Probanden jeweils 2 x 0,5 g Glymidin als Natrium-Salz bzw. 2 x 0,5 g Glymidin als Säure.

Abb. 45



Mittelwerte der Glukosekonzentration im Blut der gesunden nüchternen Probanden Ge, Ni und St in Abhängigkeit von den mittleren Glymidin-Plasma-konzentrationen nach Applikation von
 2 x 0,5 g Glymidin-Na in Tablettenform bzw.
 2 x 0,5 g Glymidin als Säure in Tablettenform bzw.
 der Kombination : 0,5 g Glymidin-Na in Tablettenf.
 und 0,5 g Glymidin als Säure in
 Tabletten mit magensaftresistentem Überzug.

Wie Abb. 45 zeigt, stellte sich in den ersten Stunden der höchste Plasmaspiegel nach Verabreichung von $2 \times 0,5$ g Glymidin als Natrium-Salz ein. Nach Verabreichung der Kombination von $0,5$ g des Natrium-Salzes mit $0,5$ g der Glymidin-Säure in magensaftresistenter Form wurde nur die Hälfte der Glymidinkonzentration im Plasma erreicht, die bei dem Versuch mit $2 \times 0,5$ g Glymidin als Natrium-Salz bestimmt wurde. Dieses Ergebnis spricht dafür, daß nach Verabreichung der Kombination der Glymidinverlauf im Plasma praktisch nur durch die Natrium-Salz-Komponente bestimmt wird.

Die Versuche zeigten, daß es nicht sinnvoll war, die hier benutzte magensaftresistente Glymidinformulierung gleichsam als Depot-Form mit schnell resorbierbarem Natrium-Salz zu kombinieren.

Weitere Untersuchungen mit anderen galenischen Formulierungen der magensaftresistenten Form sind erforderlich, um diese Komponente eventuell durch schnellen Zerfall und feine Verteilung im Duodenum zur Resorption zu bringen und damit den erwünschten Depot-Effekt zu erzielen.

E DISKUSSION

Beim Versagen der Therapie des Altersdiabetes mit oralen β -cytotropen Antidiabetica sind u.a. folgende Ursachen denkbar:

- 1.) Völliges Versiegen der Insulinbiosynthese und/oder der Insulinsekretion.
- 2.) Beschleunigter Abbau des oralen Antidiabeticums in der Leber unter dem Einfluß von Drogen, die das fremdstoffoxydierende Enzymsystem der Leber induzieren.
- 3.) Mangelhafte oder fehlende Resorption des Antidiabeticums.

Die Ursache des Therapieversagens für den Fall 1 bedarf keiner weiteren Erläuterung.

Für den Fall 2 wäre die Ursache des Therapieversagens darin zu sehen, daß sich durch den beschleunigten Abbau des Antidiabeticums der zur Wirkung erforderliche Plasmaspiegel nicht oder nicht lange genug einstellt.

Die gleiche Ursache für ein Therapieversagen wie im Fall 2 würde im Fall 3 eintreten, bei dem bei einer mangelhaften oder fehlenden Resorption des Antidiabeticums die notwendige Plasmakonzentration der Droge nicht erreicht würde.

In der vorliegenden Arbeit wurde am Beispiel des Glymidins die Bedeutung der Resorption für die Glymidinkonzentration im Plasma untersucht.

Glymidin wurde in wässriger Lösung als Natrium-Salz mit Hilfe der zweiläufigen bzw. dreiläufigen BARTELHEIMER-Sonde in den Magen oder in das Duodenum eingebracht

und in weiteren Versuchen als Natrium-Salz bzw. als Säure in Tablettenform gesunden Probanden verabreicht. Aus dem normaciden gegen das Duodenum abgetrennten Magen wurde Glymidin-Natrium als wässrige Lösung - gemessen an der Glymidinkonzentration im Plasma - schnell resorbiert. Aus dem zum Magen hin abgetrennten Duodenum wurde dagegen das Glymidin-Natrium, wieder gemessen am Plasmaspiegel, nur langsam resorbiert.

Die in dieser Arbeit wiedergegebenen Untersuchungen haben ferner folgendes ergeben:

Die Stimulation der Insulinsekretion durch Glymidin ist bei gesunden Probanden und Altersdiabetikern dem Glymidin-Plasmaspiegel korreliert. Die bei oraler Verabreichung gegenüber der bei i.v. Applikation verlängerte Verweilzeit des Glymidins im Plasma ist durch eine fraktionierte Resorption im Magen-Darm-Trakt mit unterschiedlicher Resorptionsgeschwindigkeit in Magen und Duodenum zu erklären.

In Übereinstimmung mit galenischen in vitro Untersuchungen (18) gilt, daß die wichtigsten Größen für die Resorptionsgeschwindigkeit von Drogen, die die Mucosa durch Diffusion passieren, die durch den pH-abhängigen Dissoziationsgrad bestimmte Lipoidlöslichkeit, der Lipoid/Wasser-Verteilungskoeffizient und die der Teilchengröße einer Substanz umgekehrt proportionale Lösungsgeschwindigkeit sind.

Das Antidiabeticum Glymidin, als Natrium-Salz verabreicht, wird im sauren Milieu des Magens in undissoziierte Säureform überführt und damit gut lipoidlöslich aber schwer wasserlöslich.

Das Glymidin fällt aus wässriger Lösung im sauren Magensaft in sehr fein verteilter Form aus.

Aufgrund der vorliegenden Befunde muß man annehmen, daß das gelöste undissoziierte Glymidin wegen seiner guten Lipoidlöslichkeit im Magen schnell resorbiert

wird und, daß das durch die Resorption des gelösten Glymidinanteils gestörte Gleichgewicht zwischen gelöstem und ungelöstem Anteil sich bei der feinen Verteilung des präzipitierten Glymidins schnell einstellt.

Die vorstehenden Überlegungen erklären die hohe Resorptionsgeschwindigkeit des Glymidins im Magen, wobei als wesentlich bestimmend die Teilchengröße und damit die Lösungsgeschwindigkeit anzusehen ist. Die Ergebnisse dieser Arbeit haben gezeigt, daß die Resorptionsgeschwindigkeit des Glymidin-Natrium in wässriger Lösung praktisch mit der Resorptionsgeschwindigkeit bei Verabreichung von Tabletten mit Glymidin-Natrium übereinstimmt.

Die Übereinstimmung der Resorptionsgeschwindigkeit in diesen beiden Fällen spricht dafür, daß Glymidin-Natrium in den Tabletten aufgrund der guten Wasserlöslichkeit des Natrium-Salzes zunächst gelöst wird und dann als undissoziierte Säure in sehr feiner Verteilung ausfällt.

Für die Richtigkeit dieser Annahme spricht der Befund, daß nach Verabreichung von Tabletten, die Glymidin als mikronisierte Säure enthalten, die Resorptionsgeschwindigkeit geringer ist als nach Verabreichung des Natrium-Salzes.

Nach intraduodenaler Applikation des Glymidin-Natriums in wässriger Lösung ist die Resorptionsgeschwindigkeit deutlich geringer als im Magen. Das bestätigt die bereits erwähnte bekannte Tatsache, daß schwache Säuren als Salze schlecht resorbiert werden.

Die für den therapeutischen Effekt günstige bei oraler Applikation verlängert vorhandene wirksame Glymidin-Konzentration im Plasma entsteht durch die Überlagerung

zweier Resorptionsvorgänge mit unterschiedlicher Geschwindigkeit. Die Elimination des im Magen schnell resorbierten Glymidins aus dem Plasma wird von der anschließenden langsameren Glymidinresorption aus dem Duodenum überlagert. Die Überlagerung dieser beiden Resorptionsvorgänge erklärt den Verlauf der Glymidinkonzentration im Plasma mit schnellem initialen Anstieg und langsamem Abfall bei oraler Applikation.

Wie bereits zu Beginn der Diskussion erwähnt, könnte ein Therapieversagen mit oralen Antidiabetica durch mangelhafte Resorption bedingt sein. Da der pH-Wert im Magen für die Drogenresorption bestimmend ist, muß vor allem bei sub- oder anaciden Patienten mit einer verminderten Resorption des Pharmacons gerechnet werden. Bei der Häufigkeit einer verminderten Säureproduktion im Magen alter Patienten sollten daher beim Versagen einer Diabetestherapie mit β -cytotropen Verbindungen die Aciditätsverhältnisse im Magen überprüft werden. Diese hier am Beispiel des Glymidins erhobenen Befunde können heute auf die im Handel befindlichen β -cytotropen oralen Antidiabetica übertragen werden, da diese Verbindungen schwache Säuren sind, die als Salze relativ gut, in undissoziierter Form schwer oder sehr schwer löslich sind.

In weiteren Untersuchungen an Altersdiabetikern, die nicht mehr mit β -cytotropen Verbindungen zu therapieren sind, soll nun geprüft werden, ob und wie häufig die verminderte Säureproduktion im Magen und die dadurch bedingte mangelhafte Resorption des Antidiabeticums die Ursache des Therapieversagens ist.

F ZUSAMMENFASSUNG

Gemessen am Verlauf der Konzentration im Plasma gesunder Probanden wurde die Resorption des oralen Antidiabeticums Glymidin aus dem Magen bzw. dem Duodenum untersucht.

Glymidin wurde als Natrium-Salz in wässriger Lösung mittels BARTELHEIMER-Sonde getrennt in den Magen bzw. in das Duodenum eingebracht.

Außerdem wurde die Resorption nach Verabreichung von Glymidin als Natrium-Salz und als Säure in Tablettenform bestimmt.

Die Resorption erfolgt im Magen schnell, wenn Glymidin als Natrium-Salz verabreicht wird. Im Duodenum verläuft die Resorption des Pharmacons deutlich langsamer als im Magen.

Der Verlauf der Glymidinkonzentration im Plasma bei oraler Applikation resultiert aus der Überlagerung beider Resorptionsvorgänge.

Die Bedeutung dieser Befunde für die Therapie des Altersdiabetes wird diskutiert.

G LITERATUR

- (1) LOUBATIÈRES, A. These Doct. Sc. Nat., Mont-
pellier Nr. 86 (1946)
- (2) GERHARDS, E. Stoffwechsel und Wirkung
β-cytotroper oraler Anti-
diabetica am Beispiel des
2-Benzol-sulfonylamino-5
(β-methoxy-äthoxy)-pyrimidin
(Glycodiazin).
Habilitationsschrift, 3,
66, 71, 82-86; Marburg (1967)
- (3) HASSELBLATT, A. Biochem. Gesichtspunkte zur
Erklärung der blutzuckersen-
kenden und antidiabetischen
Wirksamkeit von Sulfonylharn-
stoffderivaten.
Internist 7, 370 (1966)
- (4) BOUMAN, P. R. and Stimulation by Carbutamide
J. H. GAARENSTROOM and Tolbutamide of Insulin
Release from Rat Pankreas in
vitro.
Metabolism 10, 1095 (1961)
- (5) COORE, H. G. and Regulation of Insulin Secretion
P. J. RANDLE Studied with Pieces of Rabbit
Pankreas Incubated in vitro.
Biochem. J. 93, 66 (1964)

- (6) FRERICHS, H. and
W. CREUTZFELDT
Insulin Release from Pankreas
Pieces of Rat and Rabbit in
vitro and Islet Morphology.
5th Congr. Intern. Diab. Fed.
Exepta Medica (Amsterdam)
Intern. Congr. Ser. 74, 127 (1964)
- (7) GUTSCHE, H. und
G. BOENICKE
2-Benzolsulfonamido-5(β -methoxy-
äthoxy)-pyrimidin (Glycodiazin),
ein neues orales Antidiabeticum.
Arzneim.-Forsch. 14, 409 (1964)
- (8) GERHARDS, E.,
K. H. KOLB und
H. GIBIAN
2-Benzolsulfonamido-5(β -methoxy-
äthoxy)-pyrimidin (Glycodiazin),
eine neue blutzuckersenkende
Substanz.
Arzneim. Forsch. 14, 394 (1964)
- (9) KRAMER, M. HECHT, G.,
LANGECKER, H.,
HARWART, A., RICHTER
K.-D. und GLOXHUBER, Ch.
Pharmakologie des 2-Benzol-
sulfonamido-5(β -methoxy-äthoxy)-
pyrimidin (Glycodiazin), einer
neuen blutzuckersenkenden Ver-
bindung.
Arzneim. Forsch. 14, 377-385 (1964)
- (10) SMYTH, D. H.
Alimentary Absorption of Drugs,
1-15 (1964)
aus: Absorption and Distribution
of Drugs, Ed. Binns, T. B.
Verlag: E. + S. Livingstone Ltd.
- (11) GERHARDS, E.
Persönliche Mitteilung

- (12) ERODIE, B.B. Physico-chemical Factors in Drug Absorption, 16-46 (1964)
aus: Absorption and Distribution of Drugs, Ed. Binns, T.B.
Verlag: E.+ S. Livingstone Ltd.
- (13) SEELICH, F. und
E. GRÜNDIG Allgemeine Chemie für Mediziner und Biologen, 58, 139-146
Verlag: Urban & Schwarzenberg (1969).
- (14) KALBE, H.Z. Papierchromatographie aliphatischer Dicarbonsäuren.
Hoppe-Seyler's Zeitschr.f. Physiolog. Chemie 297, 19 (1954)
- (15) HALES, C.N. und
P.J. RANDLE Immunoassay of Insulin with Insulin-Antibody Precipitate.
Biochem. J. 88, 137 (1963).
- (16) GERHARDS,E. Habilitationsschrift (s.auch 2).
- (17) PFEIFFER, E.F.,
SCHÖFFLING,K. und
H. DITSCHUNEIT Der Wirkungsmechanismus der oralen Antidiabetica.
Die blutzuckersenkenden Sulfonylharnstoffe und Sulfonamide.
aus: Handbuch des Diabetes mellitus, Pathophysiologie und Klinik.
1,646 (1969).
Verlag: J.F. Lehmanns, München.

(18) FUCHS, P.

Unveröffentlichte Befunde,
Schering AG, Berlin.

(19) HENDLER, R.W.

Biological Membrane Ultrastructure.
Physiological Reviews, 1, 66-97,
(1971).

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Herrn Priv.-Doz. Dr.Dr. E.Gerhards im Forschungszentrum der Schering AG, Berlin, durchgeführt.

Herrn Priv.-Doz. Dr.Dr. E.Gerhards gilt mein besonderer Dank für die wertvollen Diskussionen und Anregungen.

Herrn Prof.Dr.H.Gibian, Pharma-Forschung der Schering AG, danke ich für die großzügige Förderung dieser Arbeit.

Für die wertvolle Hilfe bei der Durchführung der Versuche danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Gutsche, Oberarzt der II. Inneren Abtlg. des Städt. Auguste-Viktoria-Krankenhauses, Berlin, Fr! Ch. Gerloff, Fr! H. Otto und Frau E. Ritter.

Meiner lieben Frau danke ich für die Hilfe bei der Anfertigung der graphischen Darstellungen.

Lebenslauf

Am 22. Februar 1942 wurde ich als Sohn des Rechtsanwalts und Notars Dr. Paul Matthai und seiner Ehefrau Liselotte geb. Reetz, in Dessau/Anhalt geboren.

Von 1948 bis 1955 besuchte ich die Grundschule und anschließend das Ernst-Abbe-Gymnasium in Berlin-Neukölln. Dort bestand ich 1962 das Abitur.

Das Medizinstudium begann ich im Wintersemester 1962/63 an der Freien Universität Berlin.

Hier bestand ich 1964 das Vorphysikum.

Ab 1966 studierte ich an der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen, um nach bestandener ärztlicher Vorprüfung im Jahre 1967 wieder nach Berlin zurückzukehren. Im Wintersemester 1967/68 wurde ich wegen mangelnder Studienplätze nicht zum klinischen Studium an der Freien Universität zugelassen.

In dieser Zeit arbeitete ich am experimentellen Teil der vorliegenden Dissertation in der Pharma-Forschung der Schering AG Berlin unter Anleitung von Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. E. Gerhards.

Im Sommersemester 1968 setzte ich mein Medizinstudium an der Freien Universität Berlin fort und bestand im August 1971 die ärztliche Prüfung.

DIFO-DRUCK SCHMACHT - BAMBERG RUF:62216